

**ACTA**  
**LITTERARUM AC SCIENTIARUM REG. UNIVERSITATIS**  
**HUNG. FRANCISCO-IOSEPHINAE**

Sectio MEDICORUM

Tom. X. Fasc. 2

Redigunt: J. BALÓ, D. MISKOLCZY et St. RUSZNYÁK

---

(ACTA MED. SZEGED)

**DIE KINDLICHE RUHR**  
**UND DAS NERVENSYSTEM**

NEUE GESICHTSPUNKTE ZUR KLINIK, PATHOLOGIE  
UND THERAPIE DER TOXISCHEN RUHR

VON

**J. KRAMÁR, D. MISKOLCZY und M. CSAJÁGHY**

MIT 11 ABBILDUNGEN UND 5 TABELLEN IM TEXT



1940

---

JOHANN AMBROSIOUS BARTH VERLAGSBUCHHANDLUNG LEIPZIG  
EGGENBERGERSCHER BUCHHANDLUNG KARL RÉNYI BUDAPEST

PRINTED IN HUNGARY

ALLE RECHTE,  
BESONDERS DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,  
VORBEHALTEN

50283



EDITOR :  
UNIVERSITATE REGIA HUNGARICA FRANCISCO-IOSEPHINA  
FUNDOQUE ROTHERMEREIANO ADJUVANTIBUS  
SODALITAS AMICORUM EIUSDEM UNIVERSITATIS

EINGEGANGEN AM 1. APRIL 1940.

SZEGED STÄDTISCHE DRUCKEREI  
UND BUCHVERLAGS-A. G.

## INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung . . . . .	5
Übersicht über das Schrifttum . . . . .	7

### Eigene Beobachtungen

<i>I. Klinik und Pathogenese.</i> Von Prof. Jenő Kramár . . . . .	20
Statistisches . . . . .	20
Symptomatologie der nervös geprägten Ruhr . . . . .	24
Neurologische Symptome . . . . .	24
1. Motorische Reizerscheinungen . . . . .	24
2. Lähmungszustände . . . . .	25
3. Störungen der Sensibilität . . . . .	27
4. Störungen der Reflexerregbarkeit . . . . .	27
5. Störungen des Muskeltonus . . . . .	28
6. Bulbäre Symptome . . . . .	30
7. Störungen des vegetativen Nervensystems . . . . .	32
8. Meningeale Symptome . . . . .	37
Psychische Störungen . . . . .	37
1. Veränderung der Stimmung . . . . .	37
2. Bewußtseinsstörungen . . . . .	38
Das Verhalten des Liquor cerebrospinalis . . . . .	41
Die Symptomengruppen . . . . .	41
1. Fälle mit vorherrschendem meningealen Syndrom . . . . .	42
2. Fälle mit dem „toxischen Bild“ sensu strictiori . . . . .	43
3. Bild der Encephalopathie . . . . .	44
a) Vorherrschen der Bewußtseinsstörung . . . . .	45
b) Tonus- und Bewegungsstörungen im Vordergrund . . . . .	45
c) Lähmungserscheinungen im Vordergrund . . . . .	46
d) Bulbäre Symptome im Vordergrund . . . . .	46
4. Gemischte Formen . . . . .	46
5. Parainfektöse Encephalitis . . . . .	47

Diagnose . . . . .	48
Prognose . . . . .	52
Pathogenese der nervös geprägten Ruhr . . . . .	58
Zur Therapie der nervös geprägten Ruhr . . . . .	66

## *II. Pathologisch-anatomische Veränderungen des Zentralnervensystems.*

Von Prof. Dezső Miskolczy und Dr. Márta Csajághy . . . . .	83
Schrifttum . . . . .	99



## EINLEITUNG

Daß das kindliche Nervensystem an der bazillären Ruhr weitgehend beteiligt ist und sein Ergriffensein bei der hohen Mortalität dieser Krankheit verheerend mitspielt — ist *keine* allbekannte Tatsache. Man ersieht dies daraus, daß sich unsere Hand- und Lehrbücher meistens nur auf die Darstellung des toxischen Syndroms beschränken, während über andere Symptome von Seiten des Nervensystems kaum ein Wort fällt. In *Pfaundlers* und *Schlossmanns* Handbuch widmet z. B. *Vogt* bloß wenige Zeilen dieser Frage, und es wird nur betont, daß das Exotoxin der Dysenteriebazillen — wenn es auch wohl imstande ist das Nervensystem anzugreifen — im Krankheitsgeschehen keine „überragende Rolle“ spielt. *Darré* und *Martin* stellen im Handbuch von *Nobécourt* und *Babonneix* fest, daß nervöse Komplikationen nur ausnahmweise vorkommen und im „Trattato“ von *Comba* und *Jemma* kommt nur die Meinung zum Ausdruck, daß die toxischen Symptome des Nervensystems konvulsiver oder depressiver Natur — über nervöse Störungen anderer Art wird nicht gesprochen — offenbar nicht infektiös, sondern alimentär bedingt sind (*Pacchioni* und *Rosello*). In ihrem Lehrbuch betonen zwar *Holt* und *Howland*, daß die zerebralen Symptome (Erbrechen, Stupor, Delirien, Krämpfe), wenn sie schon im Beginne der Krankheit auftreten, die Diagnose manchmal recht erschweren, ohne aber diese Symptome oder überhaupt das Verhalten des Nervensystems bei dieser Krankheit näher zu besprechen. Dies ist umso verwunderlicher als man im Fachschrifttum neben vereinzeltten Berichten auch eine ausgezeichnete ausführliche klinische Darstellung (die von *v. Groer*) vorfindet. Daß dieser Arbeit keine gebührende Beachtung geschenkt wurde, ist vielleicht dem Umstande zuzuschreiben,

daß sie in der frühen Nachkriegszeit (1919) veröffentlicht wurde. Wie dem auch sei, es steht fest, daß *die heutige Vorstellung des praktischen Arztes, aber auch die der Mehrzahl der Kinderärzte und der Fachmänner für Infektionskrankheiten den Tatsachen nicht gerecht wird, wenn sie die Beteiligung des Nervensystems an der kindlichen Ruhr nur im Symptomenbild der toxischen Ruhr erblicken*. Hat dies für das klinische Bild Geltung, so in erhöhtem Maße für die Pathologie, Genese und den Mechanismus der schweren nervösen Störungen. In dieser Beziehung befinden wir uns noch recht im Dunkel, da eine systematische gehirnpathologische Forschung bei der kindlichen Dysenterie noch ganz und gar aussteht.

Dies waren die Gründe, die uns zur Inangriffnahme des vorliegenden Problems veranlaßten. Es sind seither 7 Jahre verstrichen und wir berichten nun in der vorliegenden Arbeit über unsere klinischen Beobachtungen, sowie über die Ergebnisse unserer experimentellen Forschungen und gehirnpathologischen Studien. Ersteren liegt ein recht großes Krankengut, letzteren ein Untersuchungsmaterial von bisher alleinstehender Größe zugrunde. Wir übergeben unsere Arbeit der Öffentlichkeit in der Hoffnung, dadurch zur Erweiterung der Kenntnisse über diese in vielen Ländern auch noch heute so verheerende Krankheit beigetragen zu haben.

## ÜBERSICHT ÜBER DAS SCHRIFTTUM

Es stellte sich bald nach der Entdeckung der Ruhrbazillen heraus, daß bei empfänglichen Tieren wie Kaninchen und Mäusen nach Einspritzung von lebenden oder abgetöteten Bazillen neben anderen Krankheitssymptomen auch nervöse Erscheinungen wie Lähmungen und Krämpfe auftreten. Als es *Conradi*, *Neisser* und *Shiga* gelang, bakterienfreie Toxine herzustellen, wurde deutlich, daß dieses Toxin eine besondere Affinität zum Nervensystem besitzt. Gelegentlich der Prüfung der vermutlichen Einzeltoxine wurde nun in zahlreichen Versuchen das Ziel gesteckt, den das Nervensystem angreifenden Teil des Ruhrgiftes von dem die Darmläsion und die Allgemeinsymptome auslösenden zu trennen.

Die Mehrzahl der Forscher (*Kraus* und *Doerr*, *Pfeiffer* und *Ungermann*), erblickten im Exotoxin das Nervengift, es wurde aber auch behauptet, daß das auf das Nervensystem wirkende Partialgift in der vom Bazillenleib am schwersten zu trennenden d. h. in der dem Endotoxin entsprechenden Fraktion zu finden sei (*Horimi*). Die sich über Jahrzehnte hinziehende Debatte kam schließlich zur Entscheidung, als *Kolle*, *Schlossberger* und *Prigge* die in verschiedener Weise hergestellten Giftfraktionen (Bouillongift, Waschwassergift, Vollgift) einer immunbiologischen Prüfung mit dem Ergebnis unterzogen, daß das Ruhrgift aus einem einheitlichen und zwar echten Bakteriotoxin besteht und die verschiedenen Giftwirkungen nicht auf das Vorhandensein von Partialtoxinen, sondern auf die Verschiedenheit in der individuellen Reaktionsfähigkeit der Versuchstiere, sowie auf die Dosierung des Giftes zurückzuführen sind.

Wie dem auch sei, darüber sind die Meinungen einig, daß

das Ruhrgift tiefgreifende Veränderungen im Nervensystem der Versuchstiere hervorzurufen imstande ist. Schon 1903 stellten *Vaillard* und *Dopter* als erste fest, daß bei Kaninchen, die mit lebenden Kulturen infiziert oder mit Toxinen gespritzt wurden und Lähmungserscheinungen darboten, nekrotische Herde in der grauen Substanz der Zervikal- und Lumbalanschwellung des Rückenmarkes zu finden sind bei gleichzeitiger Degeneration der Ganglienzellen. *Dopter* spritzte Dysenterietoxin auch unmittelbar in die Scheide der großen Nerven und sah nach 7–8 Tagen sich eine typische Neuritis entwickeln mit Schwund der Nervenfasern und Proliferation des interstitiellen Gewebes. Von *Doerr* wurden Erweichungsherde, von *Guggisberger* hauptsächlich diffuse Zellveränderungen (Tigrolyse, körniger Zerfall, Sklerosis) gefunden, dabei aber auch zahlreiche Blutungen in den Vorderhörnern der grauen Substanz des verlängerten Marks und Rückenmarks. An der Glia und den Hirnhäuten konnte *Guggisberger* keine Veränderung nachweisen. Die Befunde von *Karasawa* sind denen von *Vaillard* und *Dopter* ziemlich ähnlich: erweiterte Kapillaren und Blutungen in der grauen, seltener in der weißen Substanz des Rückenmarks, schwere Zellveränderungen, wie vakuoläre Degeneration, Homogenisierung, endozelluläre Kanälchenbildung, aber keine kleinzellige Infiltration. *Karasawa* konnte diesen schweren Veränderungen durch Dysenterieserum vorbeugen.

Die erste *systematische* Untersuchung auf diesem Gebiete verdanken wir *Lotmar* 1918. Er spritzte 55 Kaninchen verschiedene Toxinmengen intravenös und sah je nach der verwendeten Toxinmenge ganz verschiedene Krankheitsbilder entstehen. Während die hyperakute Vergiftung binnen einiger Stunden zum Tode führte, riefen kleinere Toxindosen wochenlang währende Erkrankungen hervor, die manchmal auch in Genesung übergingen. Neurologisch wurden Lähmungen der Glieder, besonders der Vorderpfoten, manchmal auch schlaffe Lähmungen der Halsmuskulatur festgestellt. Die individuelle Verschiedenheit der Versuchstiere kam besonders bei mittelgroßen Giftmengen deutlich zur Geltung. Die pathologisch-anatomische Untersuchung des Zentralnervensystems ergab dem klinischen Bilde entsprechend 2 Typen.

Beim ersten Typ (hyperakute Vergiftung) fanden sich in

der grauen Substanz nekrotische Herde mit Zerfall oder Verflüssigung der Ganglienzellen und schwerer Schädigung der Gliazellen. In den Zellen wurden metachromatische kolloidartige Körnchen („Fettvorstufe“) festgestellt. Es fehlte der mangelnden Reaktionskraft des gelähmten Gliagewebes zufolge jede Tendenz zur Abräumung der Zerfallsprodukte. Neben den nekrotischen Herden zeigten sich degenerative Erscheinungen diffuser Art, weiter Hyperämie und Blutungen, wogegen Infiltration und Exsudation nur ganz geringgradig waren. Das Bezeichnende für den hyperakuten Typ ist demnach die Nekrose und die mangelnde Reaktionskraft des degenerierten Gliagewebes, nach *Lotmars* Bezeichnung: *die nekrotisch-degenerativen Veränderungen*.

Beim zweiten Typ (bei der Vergiftung leichteren Grades) konnten ebenfalls herdförmige und diffuse Schädigungen der Ganglienzellen festgestellt werden, doch waren die Veränderungen geringer als beim Typ I, und es kam oft zur Mobilisierung von mit Zerfallsprodukten der Ganglienzellen beladenen Gliazellen, den sog. Fettkörnchenzellen, und später, 8–10 Tagen nach der Injektion, auch von angiogenen Fibroblasten. Es bestanden weiter Gefäßveränderungen und zwar anfangs Anhäufungen von gekörnten Gliazellen um die Gefäße herum, wie bei der Poliomyelitis, im weiteren Verlaufe der Vergiftung Lymphocyten und Plasmazellen. Auch Blutungen wurden oft angetroffen. Bei diesem Typ steht demnach neben einer geringgradigeren Veränderung der Ganglienzellen die Reaktion des Gliagewebes im Vordergrund, mit den Worten *Lotmars*: „*die produktiv-entzündlichen Vorgänge*“. Der Unterschied zwischen den zwei Typen ist grundlegend, so daß Typ II nicht als Ausgang des I. Types aufgefaßt werden kann, da vom Beginn an die produktiven Vorgänge dominieren, wogegen Typ I bis zum Verenden des Tieres durch Glialähmung charakterisiert ist. In welcher Form sich die Giftwirkung offenbart, hängt von der verwendeten Dosis und der individuellen Empfänglichkeit der Tiere ab.

Seit der ausführlichen Untersuchung *Lotmars* wurde die Frage der experimentellen Dysenterievergiftung neuerdings von *Tupa* 1925 und *Katayama* 1931 in Angriff genommen. *Tupa* fand bei seinen durch intravenöse Toxinverabreichung vergifteten Kaninchen hauptsächlich in der grauen Substanz des Rückenmarkes



delte es sich um eine bei akuter Miliartuberkulose auftretende herdförmige Erkrankung der Aderhaut.

*Cohnheim* hat 1867 als erster das klinische und histologische Bild der Miliartuberkulose der Aderhaut mit größter Gründlichkeit beschrieben. Auf Grund seiner Forschungen betonte er das häufige Vorkommen der Aderhauttuberkulose bei allgemeiner Miliartuberkulose. Auch der Beginn der ätiologischen Forschungen fällt in diese Zeit: 1867 veröffentlichte *Langhans*, 1868 *Villemin* die Ergebnisse von Tierimpfungen, mit denen sie die Infektionswege der Tuberkelbazillen zu erforschen trachteten.

In der darauffolgenden Zeit finden sich zahlreiche Veröffentlichungen, die sich mehr oder weniger eingehend mit der Frage der Miliartuberkulose der Aderhaut beschäftigen. Auf deren Aufzählung will ich verzichten und nur die durch Gründlichkeit und Genauigkeit hervorragende, im Jahr 1868 erschienene Abhandlung von *Graefe* und *Leber* erwähnen: *Graefe* hat das ophthalmologische, *Leber* das histologische Bild beschrieben.

Noch spärlicher waren zu Beginn die Arbeiten über die chronischen tuberkulösen Uveitiden, was zum größten Teil mit den damals noch ungeklärten Begriffen und Ansichten über die Tuberkulose zusammenhängen dürfte. Neben der stets zunehmenden Zahl der Mitteilungen über Aderhauttuberkulose erschien 1870 endlich die erste Beschreibung eines Falles von Iritis tuberculosa submiliaris. Auch in diesem, von *Gradenigo* beobachtetem und mitgeteilten Falle handelte es sich um eine bei akuter Miliartuberkulose auftretende Miterkrankung. 1873 beschrieb *Perls* den ersten Fall von Iridocyclitis tuberculosa.

Langwierige Beobachtungen und Erfahrungen führten endlich auch zur Klärung des unklaren ätiologischen Begriffes des „Granuloma iridis“. *Manfredi* hat in seiner 1875 erschienenen Arbeit als erster die Ansicht entwickelt, daß ein großer Teil der unter dem Namen Granuloma iridis mitgeteilten Fälle tuberkulösen Ursprungs sei. 1879 hat *Haab* diesen Ausdruck endgültig ausgemerzt, indem er nachwies, daß die als Granuloma iridis bekannten Veränderungen immer tuberkulös sind. Ihm verdanken wir auch die erste Gruppierung der Iris-tuberkulose. Er kannte damals nur die folgenden beiden

Typen: 1. die mit Bildung eines kleinen Tuberkels und Präzipitats einhergehende Iritis bzw. Iridozyklitis, 2. die häufigere, zur massigen geschwulstartigen Wucherung führende Form. *Haab* erwähnt, daß die in die erste Gruppe gehörenden Formen heilbar seien.

*Michel* war der erste Forscher, der in den 90-er Jahren des vergangenen Jahrhunderts auf die jahrelang dauernden, rezidivierenden, mit hochgradiger Verschlechterung des Sehvermögens einhergehenden serösen Uveitiden aufmerksam gemacht hat, die zwar ebenfalls durch Tuberkelbazillen bedingt sind, jedoch nicht zur Bildung von Tuberkeln führen. Auch er behauptete, daß an der Pathogenese der Uvealerkrankungen die Tuberkulose in überwiegendem Maße beteiligt sei und kein Parallelismus zwischen der Schwere der Uveatuberkulose und der zur gleichen Zeit im Organismus nachweisbaren sonstigen tuberkulösen Veränderungen bestehe.

In neuerer Zeit führten *Hippel*, *Stock* und *Schieck* sehr gründliche Untersuchungen aus. *Hippel* hat auf dem Gebiete der klinischen Beobachtung und der histologischen Untersuchungen, *Stock* und *Schieck* mit Tieversuchen auf dem Forschungsgebiet der Augentuberkulose große und bedeutende Arbeit geleistet.

## **II. Der humane und bovine Stamm als Krankheitserreger. Die Entstehungsweise der Infektion.**

An der Erzeugung der Uvealtuberkulose ist — ebenso wie bei den sonstigen Manifestationen der Tuberkulose — der Typus humanus und Typus bovinus beteiligt. Während hinsichtlich der Entstehung der allgemeinen Tuberkulose die beiden Arten des *Bazillus* Gegenstand gründlicher klinischer und bakteriologischer Untersuchungen waren, stehen, was die Erkrankungen des Auges anlangt, keine solchen Beobachtungen zur Verfügung.

Genaue statistische Untersuchungen haben gezeigt, daß im Kindesalter die durch den bovinen Typus hervorgerufene Infektion bedeutend häufiger ist. Daraus lassen sich gewisse

*Karczag* hat bei mittelschweren und schweren Ruhrkranken oft „Striatum“-Symptome<sup>1</sup> beobachten können: ausgesprochene Rigidität der oberen Gliedmaßen, maskenartiges Gesicht, katonische Haltung, seltenen Lidschlag.

In der letzten Zeit erschien ein Bericht von *Alexander* aus dem Peking Krankenhaus. Er fand einen relativ kleinen Bruchteil nervöser Komplikationen: Symptome von Verwirrung, motorischer Unruhe, Sopor, Ohrensausen, Verlust der Sehnenreflexe. Oft hat das klinische Bild große Ähnlichkeit mit epidemischer Encephalitis bzw. Myelitis.

In einer unlängst erschienenen Arbeit berichten *Stonimskaya*, *Khominski* und *Rusinova*, daß Komplikationen seitens des Nervensystems auch gelegentlich der Ruhrepidemien in Rußland oft auftreten. Sie beziehen sich hauptsächlich auf das periphere Nervensystem, es sind aber ab und zu auch zentrale Symptome, sowie — und zwar sehr häufig — Störungen der vegetativen Innervation und neurotrophische Veränderungen der Haut festzustellen.

In betreff der psychischen Störungen ist *Stertz* der Meinung, daß sub finem vitae unter der Einwirkung der allgemeinen Erschöpfung zwar amentielle und korsakowartige Krankheitsbilder auftreten können, im allgemeinen jedoch psychische Störungen nur selten vorkommen. *Steiner* sah nach einer schweren Erkrankung das Zustandsbild einer schweren körperlichen Erschöpfung mit psychischer Depression.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Beteiligung des Nervensystems bei der Ruhr der Erwachsenen im Gegensatz zu der älteren Auffassung gar nicht so selten ist.

Auch die Vorstellung der *Kinderärzte* hat im Laufe der Zeit eine wesentliche Veränderung erlitten. Die Ansicht der alten Pädiatrie, die Ruhr sei eine nur lokale Erkrankung, hat sich bald dahin verschoben, daß in schweren Fällen auch eine Allgemeinvergiftung entstehen kann. In seiner ausgezeichneten Monographie weist *Göppert* 1917 auf Grund der Arbeiten von *Usener* und *Peiper* auf die vaguserregende Eigenschaft des Ruhrgiftes hin und betont, daß sich dieses Gift im Kindesalter schwerer auswirkt. Im übrigen beschränkt er sich aber nur auf

---

<sup>1</sup> richtiger Pallidumsyndrom



die Feststellung, daß im klinischen Bilde Benommenheit und vorübergehende Krämpfe vorherrschen. Von anatomischen (nicht einmal makroskopischen) Befunden des Nervensystems wird in den Sektionsprotokollen nichts erwähnt. Und doch stand das eindrucksvolle Bild der toxischen Ruhr in der klassischen Prägung von *Jehle*, *Blühdorn* und *Göppert* in diesem Zeitpunkt schon klar vor uns, und es wird in diesen Jahren schon immer mehr von „Gehirnsymptomen“, „gewissen zerebralen Erscheinungen“ berichtet (*Flusser*, *Mayerhofer* und *v. Reuss*, *Hotzen*).

Der erste, der die entscheidende Mitbeteiligung des Nervensystems in der kindlichen Ruhr erkannte, war wohl *von Groer*. In seiner ausführlichen Arbeit über den während vieler Infektionskrankheiten zu beobachtenden meningokortikalen Symptomenkomplex (von ihm Meningoencephalismus genannt) betont *v. Groer*, daß die Ruhr in den letzten Kriegsjahren in Wien oft zerebrale Verlaufsformen annahm. Er gibt eine ausführliche Schilderung des Krankheitsbildes. Die nervösen Erscheinungen können nach ihm schon im initialen Stadium der Krankheit auftreten, manchmal allmählich, manchmal aber stürmisch, ja mit solcher Heftigkeit, daß sie zum Tode führen, bevor die bezeichnenden Symptome der Grundkrankheit in Erscheinung treten und die Diagnose sichern. Ein andermal bekommen wir sie im Höhepunkt der Krankheit zu Gesicht, oder erst gelegentlich einer Rezidive. Die Störungen des Bewußtseins und der vegetativen Funktionen, das Verhalten der Reflexe, die meningealen und Herdsymptome werden treffend geschildert. Die Schädigung des Zentralnervensystems dürfte seiner Meinung nach keine dauernde sein, so daß die Prognose der Krankheit, soweit sie das Nervensystem betreffe, eine günstige sei, doch gelte schließlich und endlich das Auftreten solcher Symptome als ernstes Zeichen, da sie für die Schwere des Grundleidens sprächen: der Meningoencephalismus sei der Ausdruck des besonders schweren Verlaufes einer Infektionskrankheit.

Seit *Groers* Mitteilung sind ausführliche Arbeiten, die sich auf Beobachtungen an einem größeren Krankengut stützen könnten, im pädiatrischen Schrifttum unseres Wissens nicht erschienen, wohl aber Veröffentlichungen, die sich auf vereinzelte Fälle beziehen. Besonders in der allerletzten Zeit häufen

sich die Mitteilungen als Zeichen dafür, daß das Interesse der Kinderärzte für diese wichtige Frage im Wachsen begriffen ist. *Tanaka* hebt hervor, daß die kindliche Ruhr und die Ekiri<sup>1</sup> unter den Infektionskrankheiten diejenigen sind, die am häufigsten durch Encephalitis kompliziert werden und deren überstürzt verlaufende Formen stets Gehirnsymptome aufweisen. Die Zeit zwischen Beginn der Grundkrankheit und Auftreten der Encephalitis sei sehr kurz, manchmal nur 2–3 Tage. *Clausen* berichtet über 2 Geschwister, die im Anschluß an eine Flexner-Erkrankung ihr Sprachvermögen verloren und Peroneus-, sowie Radialislähmung bekamen. Die ernster Erkrankte war 10 Wochen lang sprechunfähig und zeigte während der Rekonvaleszenz eine ausgesprochene Ataxie. Beide genasen schließlich restlos.

Von *Hässler* wurde bei einem 5 jährigen Mädchen Parese der Extremitäten und des Facialis mit Hyperästhesie beobachtet. Der Fall wird als „toxische Encephalose“ aufgefaßt. Gelegentlich einer Epidemie in Jersey City (N.Y.) fanden *Felsen, Rundlett, Sullivan und Gorenberg* oft meningeale Symptome, Krämpfe, Fußklonus und Babinski-Zeichen.

Daß das Ruhrgift tatsächlich einen Angriffspunkt im Nervensystem besitzt und daß letzteres, wenn auch in verschiedenem Grade, schließlich in allen Fällen der Ruhr mitbeteiligt ist, beweisen die Untersuchungen *Komedas*. Er fand, daß die elektrische Nervenirregbarkeit bereits in den ersten Tagen der Krankheit abnimmt, die niedrigsten Werte werden am 4.–7. Krankheitstage erreicht. Der Grad der Erniedrigung hängt von der Schwere bzw. der Form der Krankheit ab: während bei den lokalen Formen die Erniedrigung nur unbedeutend ist, zeigen die toxischen Fälle eine ausgesprochene, die „zerebralen Formen“ eine noch größere Erniedrigung. *Loeschke* macht die Krankengeschichte eines 5 jährigen Kindes bekannt, bei dem die schwere Ruhrerkrankung von tiefer Benommenheit, Krämpfen, unstillbarem Erbrechen und „als außergewöhnliches und bisher nicht beschriebenes Vorkommnis“ von primärer Atem-

<sup>1</sup> Eine der Ruhr ähnliche Erkrankung, die hauptsächlich Kinder über das 1. Lebensjahr angreift und Bewußtseinsstörungen, sowie Krämpfe verursacht. Sie soll nach *Kobayaski* durch den Ohara-Mita-Bazillus (angeblich identisch mit B. dysent. E) hervorgerufen werden.

lähmung begleitet war. Auf Grund seiner sorgfältigen Beobachtung betont *Loeschke*, daß unter der Einwirkung des Ruhrgiftes bei Kindern nicht das periphere Nervensystem erkrankt wie bei den Erwachsenen, sondern die nervösen Zentren. *Cosack* hat keine Symptome am Nervensystem der Säuglinge gesehen, wohl aber bei Kleinkindern: in 5 Fällen war das Krankheitsbild der toxischen Ruhr mit Vasomotorenkollaps und neurologischen Erscheinungen wie unregelmäßiger Atmung, fehlenden Kniereflexen, Nystagmus, Krämpfen und meningalen Symptomen vergesellschaftet. *Goldina* in Rußland beobachtete ebenfalls, daß eine Beteiligung des Zentralnervensystems meistens bei Kleinkindern vorkommt.

Über das Wesen der am Menschen auftretenden neurologischen Erscheinungen gehen die Meinungen noch sehr auseinander. Der Grund dürfte wohl darin liegen, daß die Zahl der am Menschen bisher angestellten gehirnhistologischen Untersuchungen — wie dies von *Weimann* in seiner Übersichtsdarstellung über Dysenterie in *Bumkes* Handbuch besonders betont wird — noch recht gering ist. Wir wollen diese Befunde kurz zusammenfassen und zwar zuerst jene, die an Erwachsenen ermittelt wurden.

*Weimann* äußert sich bloß dahin, daß die im Zentralnervensystem nachweisbaren Veränderungen von den Befunden der Tierversuche wesentlich abweichen, besonders weil sie nicht so schwer sind. In 11 Fällen von Shiga-Kruse- bzw. Flexner-Strong-Infektion fand *Oesterlin* schweres Gehirnödem mit Leptomeningitis; in einem Falle war auch eine Gliawucherung in der Purkinje-Zellenschicht des Kleinhirns nachzuweisen mit Neuronophagie der Purkinje-Zellen. *Buttenwieser* fand bei der Sektion seines obenerwähnten Falles neben schweren Veränderungen im Darmtrakt überall im Gehirn zerstreut herdförmige Blutungen um die Gefäße herum, teilweise in Form von typischen Ringblutungen. *Slonimskaya*, *Khominski* und *Rusinova* konnten bei 8 von 10 untersuchten Fällen nur einen geringen Grad von Veränderungen des Zentralnervensystems nachweisen.

Soweit die Befunde an Erwachsenen. Über die toxische Ruhr der Säuglinge und Kleinkinder liegen systematische Untersuchungen überhaupt nicht vor. Von älteren Untersuchern;

deren *Hauff* einige anführt, wird oft über exsudative Prozesse am Gehirn und seinen Häuten, sowie über akuten Hydrocephalus gesprochen. Diese Befunde werden jedoch von den modernen Pathologen als falsch gedeutete „ödematöse Veränderungen“ aufgefaßt. (*Vogt*). *Groer* hebt hervor, daß der Liquordruck beim typischen Meningoencephalismus meistens gesteigert ist, man findet bei der Sektion „höchstens und am häufigsten Hyperämie und geringgradiges Ödem des Gehirns und seiner Häute, ab und zu auch das nicht, ja sogar gänzlich entgegengesetztes Verhalten, nämlich Anämie“. Einmal sah er ausgesprochene Hyperämie mit Blutungen in den Sehnerven, dies war aber ein überstürzter Fall mit Zeichen der allgemeinen Blutungsbereitschaft. Des weiteren wird von *v. Groer* zugegeben, daß es, wenn auch oft Fälle mit gänzlich negativem Befund vorkommen, auf der anderen Seite auch solche Fälle gibt, die typische flohstichartige Blutungen, d. h. einen an die echte Encephalitis erinnernden Befund darbieten. Übrigens dürfte — seiner Meinung nach — den pathologischen Befunden keine große Bedeutung beigemessen werden, da sie in keinem Verhältnisse zu der klinischen Entwicklung des Meningoencephalismus stehen und somit nicht als primäre Ursache der klinischen Erscheinungen angesehen werden können. Diese Auffassung hat sich auch in den letzten Jahren nicht wesentlich geändert: *Hainiss* spricht von Gehirnödem, von einer krankhaften Wassermassensammlung im Gehirn und seine Häute, und auch *Loeschke* findet in seinem obenerwähnten Fall starkes Gehirnödem, das zu einer Abplattung der Gehirnwindungen geführt hatte. Nur *Suzuki* berichtet in einer uns leider nur als Referat zugänglichen Arbeit, daß in den Gehirnen von Kindern, die an schwerer Dysenterie und Ekiri unter Gehirnsymptomen verstorben sind, „Meningitis exsudativa cerebrospinalis und Encephalomyelitis parenchymatosa“ zu finden sind.

Über die *Genese* der Veränderungen, die sich im Nervensystem des ruhrkranken Menschen abspielen, sind bisher nur Vermutungen gehegt worden. Es kommen mehrere Möglichkeiten in Betracht. Für eine spezifische Toxinwirkung sprechen vor allem die Tierversuche. Bereits *Schittenhelm* betont die Affinität des Ruhrgiftes zum Nervensystem, die durch die Häufigkeit der aus der Erwachsenenpathologie wohl bekannten

Neuritiden und vegetativen Störungen auch als bewiesen erscheint. Bezüglich der Einzelheiten erfuhr unsere Auffassung im Laufe der Zeit manche Wandlungen. Zuerst galt die Meinung, daß die schweren, nervös gefärbten Formen der Krankheit immer durch Shiga-Kruse-Stämme verursacht werden („echte Ruhr“), während die atoxischen Stämme nur leichte Erkrankungen hervorrufen („Pseud Ruhr“). Es wurde ausdrücklich betont, daß die Eigenschaft, das Nervensystem angreifen zu können, nur den Shiga-Kruse-Bazillen zukommt (*Stertz, de Assis*) und zwar soweit, daß allein die Tatsache, daß im Laufe einer scheinbar durch Flexner- oder Strong-Bazillen bedingten Erkrankung nervöse Erscheinungen auftreten, die Annahme als berechtigt erscheinen läßt, daß eine Mischinfektion mit Shiga-Bazillen vorliegt (*Stertz*). Diese Auffassung hat sich nun in der neuesten Zeit wesentlich geändert und zwar von Seiten der Klinik ebenso wie von Seiten der Pathologie. Einerseits wurde die seinerzeit so scharfe Grenze zwischen echter und Pseud Ruhr immer verschwommener und zwar hauptsächlich auf Grund der Erfahrungen der Pädiatrie, die keinen Zweifel bestehen ließen, daß atoxische Stämme bei Säuglingen sehr oft schwere nervöse Störungen verursachen können, andererseits — seitdem es *Thjotta* und *Sundt* gelang an Kaninchen mit Kruse-Sonne-Stämmen Lähmungen zu erzielen — geben auch die Bakteriologen zu, daß man eine Giftigkeit mäßigen Grades, ja manchmal selbst die Fähigkeit lösliches Toxin zu produzieren auch den „atoxischen“ Stämmen nicht absprechen kann (*Oesterlin*).

Die bakteriotoxische Genese der nervösen Störungen der Ruhr ist demnach klinisch wie pathologisch gut fundiert, so daß es verständlich ist, daß sie noch den größten Anklang gefunden hat.

Es wird des weiteren die Möglichkeit erwogen, daß es sich vielleicht nicht um spezifische Toxine handelt, sondern um im Organismus entstandene giftige Substanzen. Schon 1915 wurde von *Müller-Deham* betont, daß während der Ruhr, in ähnlicher Weise wie bei manchen anderen ebenfalls mit Darmläsion einhergehenden Krankheiten, für den Organismus schädliche Substanzen aus dem Darm zur Resorption gelangen und das Nervensystem angreifen. Im gleichen Sinne nimmt *v. Groer* Stel-

lung, wenn er von Gewebszerfalltoxikose spricht, sowie auch *Vogt*, indem er betont, daß die Störung des Bewußtseins und die Krämpfe in ganz ähnlicher Weise wie bei der Ruhr auch bei anderen Darmerkrankungen auftreten können. Daraus, daß die Ruhrneuritis gewöhnlich erst dann aufzutreten pflegt, wenn die Grundkrankheit schon geheilt oder in Heilung begriffen ist, kommt auch *Bittorf* zur Folgerung, daß es sich nicht so sehr um echte Toxinwirkung handeln dürfte, sondern um eine „sekundäre toxisch-entzündliche Nervenentzündung“, welche durch die vom ulzerierten Darm aus resorbierten giftigen Substanzen hervorgerufen wird.

Eine weitere Möglichkeit wäre nun, daß den Symptomen auf Seiten des Nervensystems — und zwar in erster Reihe denjenigen, die das klinische Bild der toxischen Ruhr kennzeichnen — eine echte virusbedingte Entzündung zugrundeliegt, d. h. eine parainfektöse Encephalitis. Diese Möglichkeit wird schon von *v. Groer* erwogen, wenn er glaubt, auf Grund seiner Beobachtungen zugeben zu müssen, daß es fließende Übergänge zwischen „Meningoencephalismus“ und echter Encephalitis gibt.

Neben diesen Entstehungsursachen, die zweifellos in erster Reihe in Betracht kommen, müssen jedoch auch noch weitere berücksichtigt werden. Es sind dies — wie *Alexander* und *Wu* richtig erinnern — die Unter- bzw. Fehlernährung, besonders Vitaminmangel, die Ödembildung und Dehydratation, die alle im Zustandekommen der Gehirnveränderungen und der nervösen Symptome mitwirken können.

Die *Häufigkeit* der nervösen Störungen während der kindlichen Ruhr scheint — wenn die dürftigen Angaben des Schrifttums einen Vergleich überhaupt zulassen — je nach Ort und Epidemie recht verschieden zu sein. *Groer* fand unter 50 ruhrkranken Kindern bei 28 (= 56 %) meningokortikale Symptome. Bei 6 davon waren die Symptome mittelschwer, bei 6 anderen derart leicht, daß sie ohne darauf gerichtete besondere Aufmerksamkeit nicht als solche zu erkennen gewesen wären, bei 16 beherrschten die Gehirnsymptome das Krankheitsbild vollkommen. Wenn wir nur die letztgenannten Fälle in Betracht ziehen, so ergibt sich noch immer eine Häufigkeit von 32%. *V. Groer* glaubt diesen hohen Prozentsatz auf die Kriegsverhältnisse zurückführen zu müssen, und ist der Meinung, daß

unter normalen Verhältnissen mit geringeren Zahlen zu rechnen sein wird. Im Vergleich zu *Groers* Angaben finden *Alexander* und *Wu* in Peking nur bei einem Bruchteil ihrer Fälle nervöse Störungen: unter 388 Fällen bazillärer Dysenterie nur 11, und auch diese zeigten die Symptome teilweise erst kurz vor dem Tode. Das würde einem Hundertsatz von 2.83 entsprechen. Aus Japan berichtet dagegen *Tanaka* über eine Häufigkeit von 26.5%, wobei allerdings nicht festzustellen ist, wie weit darin Amöbendysenterie und Ekiri beteiligt sind.

*Nachtrag bei der Korrektur.* Die soeben erschienene Arbeit von *Pintér* aus der Universitätskinderklinik Pécs (Orvosképzés, 1939, Sonderheft) konnte nicht mehr berücksichtigt werden.

# Eigene Beobachtungen

## I. KLINIK UND PATHOGENESE

### Statistisches

Es wurden an der Universitätskinderklinik zu Szeged von 1. Januar 1933 bis 31. Dezember 1938 insgesamt 915 Ruhrkranke behandelt. Wir teilen sie in 4 Gruppen. In der ersten sind diejenigen Fälle, die nur lokale Symptome darboten, in der zweiten solche, bei denen schon Fieber, also ein Allgemeinsymptom nachzuweisen war, in die 3. Gruppe werden alle jene Kranken eingereiht, bei denen man durch sorgfältige und fortlaufende Beobachtung irgendwelche Störungen des Zentralnervensystems entdecken konnte. An den Kranken der 4. Gruppe war die Ruhr mit verschiedenen schweren Erkrankungen (Pneumonie mit Rippenfell- oder Herzbeutelentzündung, eitriger Nierenentzündung, Peritonitis, meistens aber Sepsis) vergesellschaftet. Auch sie boten oft nervöse Symptome dar. Da aber die schweren komplizierenden Miterkrankungen ebenso Schuld an der Störung des Nervensystems gewesen sein dürften, wie die Ruhr selbst, so haben wir diese Fälle aus dem Kreis unserer näheren Betrachtung ausgeschaltet. Betonen möchten wir aber gleich, daß auch die Mehrzahl der Fälle der 3. Gruppe nicht vollkommen frei von Komplikationen war: Mittelohr- und Blasenentzündung wurden vereinzelt, Pneumonie sehr oft auch hier gefunden. Diese Komplikationen waren jedoch solcher Natur oder solchen Grades, bzw. das zeitliche Verhältnis ihres Auftretens zum Erscheinen der nervösen Symptome war derart, daß es uns als gezwungen bzw. überhaupt nicht angängig erschien, die nervösen Erscheinungen mit ihnen anstatt mit der schweren Dysen-



terie erklären zu wollen. Besonders hat dies für die komplizierenden Pneumonien Geltung, die in der Mehrzahl der dieser Gruppe angehörenden Fälle entweder terminal waren oder aber erst dann in Erscheinung traten, wenn die nervösen Störungen schon lange bestanden.

Die Verteilung unserer Fälle in den 4 Gruppen ist nun folgende:

Lokale Dysenterie	533
Fieberhafte Dysenterie	194
Ruhr mit Beteiligung des Nervensystems („nervös geprägte Ruhr“)	143
Ruhr mit schweren Komplikationen (hauptsächlich septische Ruhr)	45
	<hr/> 915

Die Häufigkeit der nervösen Symptome beträgt demnach 15.62%. Zum Nachweis dessen, inwieweit während der Ruhr die Neigung zur Beteiligung des Nervensystems durch das

Tab. 1.

Alter	Lokale Form	Fieberhafte Form	Nervös geprägte Ruhr	Septische Ruhr	Zusammen
1 Mon.	8	—	4 (30.8 %)	2	13
2 "	14	8	9 (26.5 %)	3	34
3 "	15	8	6 (17.1 %)	6	35
4 "	20	3	10 (28.6 %)	2	35
5 "	22	5	12 (28.6 %)	3	42
6 "	29	11	8 (16.0 %)	2	50
7 "	23	10	4 (10.5 %)	1	38
8 "	21	13	13 (26.0 %)	3	50
9 "	22	6	6 (16.7 %)	2	36
10 "	23	12	7 (15.5 %)	3	45
11 "	23	11	5 (12.8 %)	—	39
1 Jahr	126	42	22 (11.0 %)	10	200
2 Jahre	87	29	18 (13.3 %)	1	135
3 "	28	14	11 (19.3 %)	4	57
4 "	14	5	4 (16.6 %)	1	24
5 "	15	6	2 (8.7 %)	—	23
6 "	9	2	—	1	12
7 "	10	1	1 (8.3 %)	—	12
8 "	3	2	1 (16.7 %)	—	6
9 "	6	—	—	—	6
10 "	11	2	—	1	14
11 "	3	2	—	—	5
12 "	1	1	—	—	2
13 "	1	1	—	—	2
Insgesamt	533	194	143 (15.6 %)	45	915

Alter beeinflußt wird, wurden unsere Fälle innerhalb der 4 Gruppen auch nach dem Alter besonders geordnet. Die Tab. 1 zeigt uns vor allem, daß der Höhepunkt der Morbidität — in Übereinstimmung mit der allgemeinen Erfahrung — auch in unserem Krankengut auf das Alter von 12–24 Monaten fällt: mehr als ein Drittel unserer Gesamtfälle gehört dieser Altersgruppe an. Die Anfälligkeit des *Nervensystems* scheint demgegenüber

Tab. 2.

Alter	Zahl der Fälle	Gestorben
1 Mon.	4	4
2 "	9	6
3 "	6	4
4 "	10	9
5 "	12	8
6 "	8	6
7 "	4	2
8 "	13	6
9 "	6	3
10 "	7	4
11 "	5	2
1 Jahr	22	19
2 Jahre	18	10
3 "	11	6
4 "	4	4
5 "	2	1
7 "	1	—
8 "	1	1
Zusammen	143	95

in den ersten 9 Lebensmonaten am größten, jenseits dieses Alters wird sie immer geringer. Jenseits des 8. Lebensjahres wurden nervöse Erscheinungen nicht beobachtet.

Wir verloren insgesamt 143 Kranke (= 15.62% der gesamten Ruhrfälle). Die Todesfälle verteilen sich im Rahmen der obigen Gruppierung in folgender Weise:

Lokale Dysenterie	0
Fieberhafte Dysenterie	3 <sup>1</sup>
Nervös geprägte Ruhr <sup>2</sup>	95
Septische Ruhr	45
	<hr/> 143

<sup>1</sup> Herztod infolge Herzmuskeldegeneration.

<sup>2</sup> Von den nicht verstorbenen 48 Fällen können eigentlich nur 43 als sicher geheilt angesehen werden, da das Schicksal von 5 auf Wunsch der Eltern vorzeitig entlassenen Kranken unbekannt blieb.

Betrachten wir die Letalität in der 3. Gruppe dem Alter nach (Tab. 2), so stellt sich heraus, daß das Maximum der Letalität etwa auf jenes Alter fällt, welches auch die größte Anfälligkeit des Nervensystems zeigt; genauer auf die ersten 7 Monate. Leider ist die Mortalität auch weiterhin erschreckend groß.

Unsere Ziffern zeigen klar, daß die hohe Ruhrletalität teilweise durch die schweren komplizierenden Erkrankungen verursacht wird, denen der geschwächte Organismus nicht mehr gewachsen ist, *in noch höherem Maße aber dadurch, daß das Nervensystem in Mitleidenschaft gezogen wird und versagt.*

## Symptomatologie der nervös geprägten Ruhr

Eine klinische Schilderung der nervösen Störungen, die im Laufe der kindlichen Ruhr auftreten, ist nicht leicht. Erschwert wird sie durch den Umstand, daß der Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der einzelnen Symptome ganz verschieden sind, besonders aber durch die bunte Mannigfaltigkeit, in welcher sich diese Symptome miteinander verwickeln. Wir haben eine Reihe von Krankheitsbildern vor uns, die vom „Meningismus“ im Sinne *Duprés* über den „Meningoencephalismus“ *Groers* bis zu den mannigfachsten Formen der Meningitiden, Encephalitiden und Myelitiden einerseits und der toxischen Syndrome der Säuglinge anderseits alle erdenklichen Übergänge darbieten. Am zweckmäßigsten erscheint uns noch, daß wir unsere Besprechung mit einer Analyse der einzelnen Symptome beginnen und erst dann prüfen, wie sich dieselben zu Syndromen und Krankheitsbildern gruppieren.

### Neurologische Symptome

1. *Motorische Reizerscheinungen.* Die im Säuglingsalter so häufige Erscheinungsform derselben, die *Eklampsie*, wurde sehr oft angetroffen. Seltener, in 9 Fällen, sahen wir, daß die Krankheit mit Krämpfen begann, öfters, in 47 Fällen traten die Krämpfe erst im Laufe der schon vollentwickelten Krankheit auf. Manchmal waren es eben diese, die bei der bis dahin als lokal oder fieberhaft anmutenden Erkrankung das Ergriffensein des Nervensystems zuerst ankündigten, in der Mehrzahl der Fälle zeigten sie sich jedoch nur als Teilererscheinung eines bereits bestehenden nervösen Krankheitsbildes. In 11 von den 47 Fällen traten die Krämpfe terminal auf. In gleicher Weise, wie dies bei manchen anderen Infektionskrank-

heiten wohl bekannt ist, dürfte der initialen Eklampsie auch bei der Ruhr keine derart düstere prognostische Bedeutung wie der später auftretenden zukommen: von 9 Säuglingen mit initialen Krämpfen kamen 5 mit dem Leben davon, von 47, die erst im Laufe ihrer Krankheit Krämpfe bekamen, bloß 4. Auffallend war nun, daß die Krampfbereitschaft eben bei den schwersten tödlichen Erkrankungen — seien sie von protrahiertem oder überstürztem Verlauf — oft gänzlich fehlte, auch dann, wenn das nervöse Gepräge der Erkrankung sonst sehr hervortrat.

Der selteneren Erscheinungsform des motorischen Reizzustandes, der *Myoklonie*, begegneten wir bloß zweimal.

(1) *A. B.*, 9 Mon. Schwere protrahierte Erkrankung. Die myoklonischen Zuckungen traten 2 Tage vor dem Tode im Rahmen eines sehr bunten nervösen Symptomenkomplexes, aber bei fast völlig freiem Bewußtsein in den Muskeln aller Gliedmaßen auf und verschwanden erst kurz vor dem Tode.

(2) *J. J.*, 7 Mon. In der 4. Woche der Krankheit, 3 Tage vor dem Tode, nach glücklicher Überwindung einer schweren bulbären Atemstörung entwickelten sich die feinwelligen Zuckungen in den Muskeln der Hände und beider Unterarme und hielten bei ungestörtem Sensorium den ganzen Tag über an.

Als eigentümliche Störung der Motilität im Sinne der Erregung gelten die *Hypermotilität*, die, meistens bei getrübttem Bewußtsein, öfters beobachtet wurde und sich bei einigen Kranken jenseits des Säuglingsalters bis zur *Jaktation* steigerte, — weiter die *stereotypen Bewegungen*. Letztere bekamen wir verhältnismäßig oft, in 22 Fällen, meistens bei Säuglingen, seltener bei Kindern zu Gesicht. Es handelte sich um eigenartige sich rythmisch wiederholende (iterative) Bewegungen des Mundes, der Zunge sowie der Muskeln des Gesichtes, seltener der Glieder: Spitzen der Lippen, periodisches Aufsperrn des Mundes, Saugbewegung, rythmisches Herumdrehen oder stoßweise Streckung der Zunge, durch lange Zeit regelmäßig wiederkehrende Bewegung einer Hand, eines Armes oder Beines, ticartiges Stirnrunzeln und Grimassenschneiden, an den Spasmus nutans erinnerndes Herumwälzen des Kopfes etc. Diese Bewegungstereotypen entwickelten sich stets bei sich hinziehenden, wochenlang währenden Erkrankungen, nur ausnahmsweise einmal sahen wir sie bereits nach einwöchigem Kranksein, kurz vor dem Tode.

2. *Lähmungszustände* wurden insgesamt 6mal beob-

## 2. Panophthalmitis tuberculosa.

Das klinische und histologische Bild der tuberkulösen Panophthalmitis entwickelte sich erst in den letzten Jahrzehnten. Das Krankheitsbild ist noch nicht scharf umschrieben, da die Mitteilungen der einzelnen Forscher bedeutende Abweichungen aufweisen.

Nach *Stock* würden in diese Gruppe jene tuberkulösen Augenentzündungen gehören, die von der Uvea ausgehen und akut, in Begleitung auffallender entzündlicher, exsudativer Erscheinungen zur Erkrankung des ganzen Bulbus führen. Das Hauptgewicht liegt auf der Ähnlichkeit mit der typischen Panophthalmitis. Als typische Symptome des Krankheitsbildes gelten: der exsudativ-entzündliche, nekrotisierende Charakter der Entzündung, die rasche Progression, die Einschmelzung der Retina, mäßiges Exsudat im Glaskörper, frühzeitiger Durchbruch des Bulbus, Beteiligung der *Tenonschen* Kapsel — wenn auch nur an umschriebener Stelle — an der Entzündung. Die Tuberkelbildung kann ganz fehlen, meistens wird sie jedoch durch die überwiegende Rundzelleninfiltration und ausge dehnte Nekrose verdrängt.

Die Entstehungsweise ist noch nicht geklärt. Es ist noch nicht entschieden, ob eine neuentstandene Metastase notwendig sei, oder auch das Aufflammen einer älteren chronisch verlaufenden Uvealtuberkulose infolge einer Verschiebung der Immunitätsverhältnisse und der Widerstandskraft in negativer Richtung zur Annahme einer wahren Panophthalmitis tuberculosa genüge.

Die Erkrankung kommt sehr selten vor. Das Schrifttum weist bis 1940 nur 9 Fälle auf: je ein Fall von *Lüttge*, *Demaria*, *Kellermann*, *De Lieto-Vollaro*, *Stock*, *Kägi*, *M. T. Li*, *Schöpfer*, *Koyanagi* und *Masuda*. Die ersten fünf Fälle hat *Kägi* mit seinem eigenem Falle in einer zusammenfassenden Arbeit beschrieben.

Unter unseren 44 Uvealtuberkulosen kamen zwei Fälle von Panophthalmitis tuberculosa vor.

Fall. 2, M. A. Das linke Auge des 27jährigen Mannes war vor einem Monat von einem Tag auf den anderen angeschwollen, entzündet, begann zu sezernieren. Er verlor angeblich sofort das Sehvermögen. Am Aufnah-

metag hatte er das Gefühl als ob das Auge „aufgegangen“ wäre. Klinischer Befund: schlecht ernährter, schwach entwickelter Mann mit positivem perkutorischem, auskultatorischem- und Röntgenbefund über beiden Lungenspitzen. WaR: negativ.

Augenbefund: Rechtes Auge o. B. Visus: 5/5. Links keine Lichtwahrnehmung. Gerötete, ödematöse, ptotische Augenlider, starke Hyperämie, chemotische Bindehaut. Oben-innen unterhalb der bulbären Bindehaut halbhaselnußgroße Vorwölbung, an deren Spitze eine sternförmige Fistel-

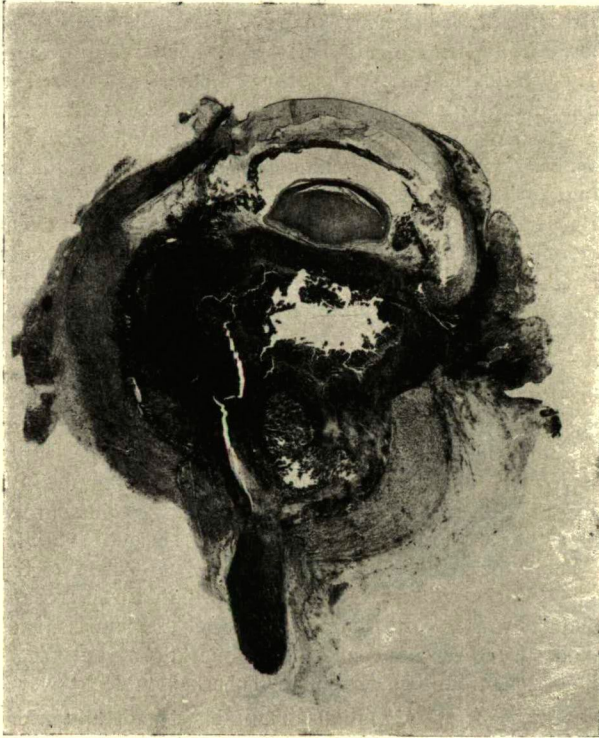


Abb. 2. Fall 2. Panophthalmitis tuberculosa.

öffnung Platz nimmt, aus welcher sich grünlichgelber Eiter entleert. Corneaoberfläche uneben, im Gewebe diffuse Trübungen, am Rande tiefe Aderung. Vordere Kammer mittelmäßig tief, getrübt. Iris schmutziggelbgrün, Zeichnung ganz verwaschen. Soweit beurteilt werden kann, ist der Pupillenrand an mehreren Stellen mit der Linsenkapsel verwachsen. Ein Einblick ins Augeninnere ist nicht möglich.

Histologischer Befund: Bulbus zusammengefallen, deformiert (Abb. 2). Neben dem Limbus Corneae diffuse Infiltration und spärliche tiefe

wieder verschwand. Während dieser Zeit war der Säugling zwar sehr matt, doch stets bei Bewußtsein.

Babinski-Reflex wurde merkwürdigerweise nur 4mal beobachtet: bei einem 2 $\frac{1}{2}$ - und einem 5-jährigen Mädchen einseitig, bei einem 3-jährigen beiderseits und zwar mehrere Tage hindurch. Bei einem Säugling von 16 Monaten bestand eine typische Babinski-Haltung einen Tag lang. Daß das Phänomen nicht öfters beobachtet werden konnte, ist teilweise vielleicht auch darauf zurückzuführen, daß sich nur ein Bruchteil unserer Kranken in dem Alter befand, wo es als pathologisch anzusehen ist.

Die Störung der Reflexerregbarkeit gestaltete sich, was Richtung und Grad der Störung anbelangt, am selben Kinde in recht verschiedener Weise, so daß manchmal sehr mannigfaltige, ja bizarre Krankheitsbilder entstanden.

(10) Der bisher gesunde *M. B.*, 3 J. alter Knabe, bekam am 16. VIII. 1938 plötzlich Krämpfe. Bei der Aufnahme waren keine Krämpfe mehr da, doch war das Kind bewußtlos. Bauch- und Sohlenreflexe konnten nicht ausgelöst werden, der rechte Kniereflex war sehr abgeschwächt, der linke spastisch, es bestand am linken Fuß starker Klonus. Trismus. Gehetzte Atmung. Lumbalpunktion: Druck gesteigert, sonst negativer Befund. Tod noch am selben Tage infolge Atemlähmung.

5. *Die Störung des Muskeltonus* ist so häufig und so auffallend, daß sie von uns schon als eine zum gewohnten Symptomenbild der schweren Ruhr gehörende Erscheinung betrachtet wird. Wir sahen sie insgesamt in 52 Fällen, und zwar als allgemeine Hypertonie in 18, allgemeine Hypotonie in 24 und als gleichzeitige auffallende Tonusdifferenz der Gliedmaßen in 10 Fällen. Es kann auch die allgemeine Hypotonie hohe Grade annehmen, auffallender waren jedoch die exzessiven Formen der Hypertonie, die sich in 7 Fällen bis zur totalen Rigidität steigerten. Diese Starre des ganzen Körpers war manchmal so hochgradig, daß sich die Säuglinge am Kopf angefaßt leicht aufrichten ließen. Sie boten mit ihrem maskenhaft starrem Gesicht, Mundsperrre und Opistotonus, straffen Bauchdecken, maximal gestreckten Beinen, krampfartig gebeugten Armen und geballten Händen das getreue Abbild des Tetanus, oder richtiger — da eine anfallsweise Steigerung der Rigidität auf äußere Reize hin fehlte — des Pseudotetanus neonatorum. Diese Ähnlichkeit wird verständlich, wenn wir darauf hinweisen, daß



sich kürzlich das etwas mystisch anmutende Krankheitsbild *Escherichs* in den Untersuchungen von *Niermann* als Encephalitis eigenartiger Lokalisation erwiesen hätte.

Die Richtung der Tonusänderung unterlag in solchen exzessiven Fällen nur selten einem Wechsel, es hatte sich höchstens der Grad der Tonusänderung verschoben: die starke Hypotonie oder Rigidität ließ im Laufe der Krankheit oft nach, ja sie schwand, doch kam es fast nie zu einem Umschlagen in die entgegengesetzte Richtung. Demgegenüber ließ sich in der Tonusänderung geringeren Grades oft ein launenhaftes Wechseln nachweisen, so wich die am Krankheitsbeginn vorhandene Hypertonie allmählich einer Hypotonie oder umgekehrt, ja man konnte Schwankungen des Tonus auch in den einzelnen Muskelgruppen isoliert beobachten.

Es wäre gewagt, sich über Ursprung der geschilderten schweren Tonusveränderungen mit Bestimmtheit aussprechen zu wollen. Nach unserer heutigen Auffassung gilt ja die Hypertonie nicht nur als meningeale Reizerscheinung, sondern auch als Zeichen pallidärer Affektion, wie ja auch die Hypotonie auf eine Läsion zentraler Bahnen des Kleinhirns oder des Rückenmarks und auf die der hinteren Rückenmarkswurzel bezogen werden kann. Schon berechtigter erscheint die Annahme, daß es sich um Beteiligung des Extrapyramidiums, genauer des pallidaren Systems handelt in jenen 6 Fällen, die eine ausgesprochene *Katatonie* darboten. Letztere bestand in wechselnder Intensität mehrere Tage hindurch und äußerte sich nicht einfach darin, daß die einmal eingenommene Stellung durch lange Zeit beibehalten wurde — welchen Grad der Katatonie ja bereits die Säuglingsintoxikation in der Fechterstellung zeigt — sondern sie erreichte solche Intensität, daß die Gliedmaßen, in die verschiedensten Stellungen gebracht, sich in denselben eine gute Weile festhielten (*Krystallisation*). Leichtere oder vorübergehende Formen der Katatonie wurden bei besonders darauf gerichteter Aufmerksamkeit in bedeutend höherer Anzahl, als oben angeführt, festgestellt.

Für eine Störung in der Regulation des Muskeltonus spricht weiterhin das Vorhandensein des *tonischen Halsreflexes*. Wir haben diesem Phänomen bei der Ruhr erst im letzten Jahr Beachtung geschenkt, doch konnte es von 35 einschlägigen Fäl-

len. bereits bei 8 beobachtet werden und zwar bei 3 einseitig, bei 5 beiderseits. Es handelte sich hierbei nicht um den kompletten Reflex mit Bewegungseffekt,<sup>1</sup> sondern um eine Form, die als rudimentär bezeichnet werden könnte: Drehen des Kopfes bewirkt eine Tonussteigerung in den gleichseitigen Extremitäten, besonders im Arme.

6. Als *bulbäres Symptom* gilt zweifelsohne das schwere *Erbrechen*. Wir denken hier nicht an das die Ruhr so oft einleitende und mit der Entwicklung derselben wieder aufhörende Erbrechen — denn dieses ist, ohne seine toxische oder gar. zentrale. Bedingtheit in Abrede stellen zu wollen, ebenso einzuschätzen, wie jedes bei vielen anderen akuten fieberhaften Infekten wohlbekannte initiale Erbrechen —, sondern an das manchmal tagelang dauernde unstillbare Erbrechen, das die ohnehin erschwerte Ernährung des Kranken gänzlich vereitelt und somit in kurzer Zeit eine schwere Erschöpfung desselben herbeiführt. Wir sahen diese Form des Erbrechens 23mal. In den überstürzt verlaufenden Fällen entwickelte es sich aus dem initialen Erbrechen heraus und dauerte bis zum Tod oder hörte erst mit dem Trübwerden des Sensoriums allmählich auf. In den sich langsam verschlimmernden Fällen war es dagegen der Regel nach so, daß das initiale Erbrechen sistierte; es erfolgte eine Pause von mehreren Tagen, dann stellte sich mit der weiteren Verschlimmerung des Zustandes das Erbrechen meistens in Begleitung anderer nervöser Symptome wieder ein. Während das einfache initiale Erbrechen die Prognose gar nicht zu trüben braucht, deutet das unstillbare Erbrechen meistens auf einen ungünstigen Ausgang hin. Man muß allerdings zugeben, daß es auch hier Ausnahmen gibt.

(11) L. Sz., 2½ Mon., männlicher Säugling, erkrankte am 22. I. 1936 plötzlich an Brechdurchfall. Uns noch am selben Tage vorgeführt, machte er mit schwerer Vasomotorenstörung, starkem Meteorismus und etwas getrübttem Sensorium den Eindruck eines Schwerkranken. Im Vordergrund der Krankheit stand nun das schwere Erbrechen, das unverändert 3 Tage anhielt und bald zu kaffeesatzähnlichen Entleerungen führte. Erst am 4. Tage kam es zu einem Nachlassen des schweren Brechreizes und damit zu einer Wendung zum Besseren. Das Kind verließ die Klinik am 15. II. geheilt.

Langdauernde quälende Anfälle von *Singultus*, ähnlich

<sup>1</sup> Drehen des Kopfes bewirkt Streckung des gleichseitigen Armes und Beines und Beugung der anderen Seite.

wie bei der epidemischen Encephalitis, wurden bei 2 Säuglingen beobachtet.

(12) M. T., 5 Mon. alter weiblicher Säugling, erkrankte am 15. VII. 1938. Die Krankheit schien zuerst leicht, am 5. Tage wandte sie sich jedoch zum Bösen: es trat auffallende Mattigkeit und Steigerung der Reflexe auf. Aufnahme. Am nächsten Tag (20. VII.) kurz andauernde Krämpfe, nachher Rückkehr des Bewußtseins. Es stellte sich nun ein quälender Singultus ein und hielt den ganzen Tag an. Die inzwischen erfolgte Lumbalpunktion ergab unter hohem Druck wasserklaren Liquor mit sonst negativen Reaktionen. Während der Nacht hörte zwar der Singultus auf, doch lag der Säugling ganz bewußtlos da mit fehlenden Reflexen und starker Muskelrigidität. Am 21. VII. Exitus.

(13) Z. B., 5 Mon. alter männlicher Säugling, zeigte schon bei der Aufnahme am 6. IX. 1938 nach eintägigem Kranksein nervöse Symptome: leicht getrübbtes Sensorium, Vasomotorenstörung, tonische Halsreflexe. Die Lumbalpunktion ergab normalen Befund. 7. IX. Bewußtseinsstörung ausgeprägter, die Haut ist sehr teigig. Im Laufe des Tages wiederholt stundenlang Singultus, in der Zwischenzeit oft krampfhaftes Gähnen. 8. IX. Singultus hörte ganz auf, tonische Halsreflexe noch vorhanden. Sensorium klärt sich allmählich in den nächsten Tagen. 16. IX. Geheilt entlassen.

Ein häufiges Vorkommnis bei unseren Kranken war die *zentral bedingte Atemstörung*. Wir sahen sie bei 31 Fällen. Es konnten folgende Typen der Atemstörung beobachtet werden. 1. Zentral gehetzte Atmung. 2. Normale Atmungsfrequenz zeitweise durch tiefes Seufzen unterbrochen. 3. Atmungstiefe von periodisch wechselnder Intensität. 4. Ausbleibende Atmung. Typ 1 kann zwar manchmal der großen Atmung des intoxizierten Säuglings aufs Haar gleichen, meistens aber unterschied er sich davon, indem die einzelnen Atemzüge nicht so tief waren, sie folgten aber schneller aufeinander, mehr jener Atemstörung ähnlich, die man bei bulbären Encephalitiden zu sehen gewohnt ist. Übrigens gibt es eine bunte Kombination zwischen den einzelnen Typen: die krankhafte Erregung des Atemzentrums kann nach einer Weile, gleichzeitig mit der Besserung der übrigen Symptome, allmählich nachlassen; ein andermal schlägt die Störung in die entgegengesetzte Richtung um, die gehetzte Atmung weicht einer periodischen, dann bleiben die Atemzüge zuerst nur zeitweise, schließlich aber, trotz unserer Bemühungen, endgültig aus, während das Herz eine Weile noch weiter schlägt: der Kranke stirbt an einer echten Atemlähmung. Es melden sich aber die drohenden Zeichen der letzteren manchmal auch unmittelbar, ohne vorangehende Erregung, durch unsere Eingriffe kann dann die gestörte Funk-

tion des Atmungszentrums vorübergehend noch hergestellt werden, die nächste oder zweitnächste Attacke führt schließlich doch zum Tode.

(14) L. B. Sz., 7 J. alter Knabe, wurde wegen seiner schweren Erkrankung zuerst 5 Tage lang im Hause, dann in der Klinik behandelt. Am 7. X. 1932, am 12. Krankheitstage mittags, blieb die Atmung zeitweise aus, kam jedoch nach energischem Eingriff bald wieder in Gang. Am Abend wiederholte sich die Attacke vorübergehend, bei guter Herztätigkeit und ungestörter peripherischer Zirkulation. 8. X. Von neuem ähnliche doch schwere Atmungsstörung, die nur durch intra cisternam gespritztes Lobelin zu beheben war. 9. X. Tonisch-klonische Krämpfe, nach deren Aufhören wieder ein Anfall von Atmungsstörung. Das Kind wird auf Wunsch der Eltern aus der Klinik entlassen.

Im Rahmen der Besprechung der bulbären Störungen sei erwähnt, daß einmal stundenlang dauernder *Nystagmus*, dreimal vorübergehender *Strabismus* beobachtet wurden bei ungestörtem oder nur leichtgetrübtem Bewußtsein, aber ohne Zeichen einer Krampfbereitschaft, so daß man sie nicht etwa als Teilerscheinung oder Äquivalent einer Eklampsie hätte ansehen können. Als auch hierher gehörend können noch die 2 oben bereits geschilderten Fälle von zentraler Facialis- bzw. Abducenslähmung erwähnt werden. Betonen möchten wir, daß kein dauernder Ausfall des Oculomotorius verzeichnet werden konnte.

7. Die bezeichnendste aller während der Ruhr vorkommenden nervösen Erscheinungen ist *die Störung des vegetativen Nervensystems*. Sie kommt bedeutend öfters vor als man gemeinhin annimmt. Die Störung kann teilweise zentral bedingt sein, meistens durch Beteiligung des Hypothalamus, teilweise peripherisch. Hierher gehört der Dermographismus, der sehr oft zu beobachten war und besonders in den Fällen mit meningealer Reizung nie vermißt wurde. Er zeigte in 7 Fällen ganz ungewöhnliche Grade, so daß es überall zur Bildung roter Flecken kam, wo der Säugling nur berührt oder angefaßt wurde. Oft traten auch spontane „fliegende“ Erytheme auf.

Es wurde einleitend bereits erwähnt, daß Usener versuchte, die Darmspasmen der Ruhrkranken durch die Einwirkung des Ruhrgiftes auf das vegetative Nervensystem, durch Vagusreizung, zu erklären. Wir konnten in 5 Fällen das Gegenteil der

Spasmen, nämlich schwere *Darmparesen* beobachten, ähnlich jenen, die bei der Säuglingspneumonie als böse Vorboten allzu wohl bekannt sind. Die Darmparese ist auch bei der Ruhr ein ungünstiges Zeichen, wenn auch nicht ohne Ausnahme: einer der 5 Kranken kam, trotz schwerster, einen ganzen Tag dauernder Darmparase, schließlich doch mit dem Leben davon.

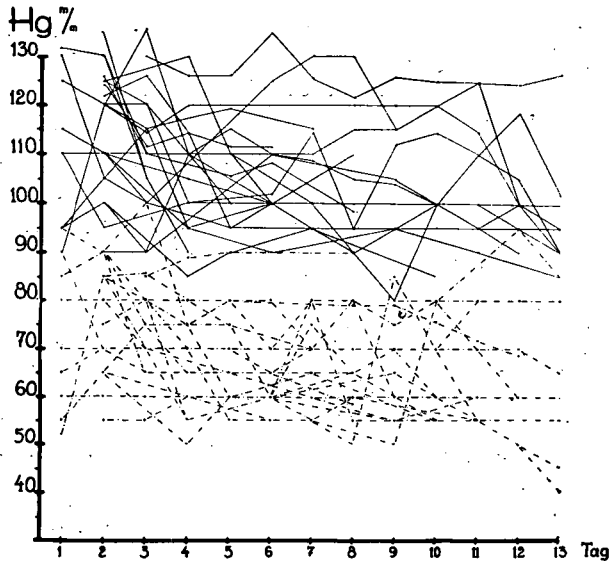


Abb. 1. Blutdruckkurven bei Säuglingsruhr.

— systolischer Druck. - - - - - diastolischer Druck

Infolge einer vegetativen Innervationsstörung kommt es oft zur *arteriellen Hypertension*. Diese bei der Ruhr bisher gänzlich unbekannte Erscheinung haben wir kürzlich gemeinsam mit *Blazsó* ausführlich beschrieben.<sup>1</sup> Systematisch wurden unsere Ruhrkranken in dieser Richtung nur im Jahre 1936–37 beobachtet. Von Juli 1936 bis November 1937, also in 16 Monaten, wurde unter 76 ruhrkranken Säuglingen bei 23 eine ausgesprochene Hypertension nachgewiesen (Abb. 1). Als wir nun suchten, bei welchen Formen der Ruhr die Hypertension anzutreffen ist, stellte es sich zuerst heraus, daß die rein lokalen, sowie diejenigen fieberhaften Formen, bei welchen andere All-

<sup>1</sup> *Blazsó* und *Kramár*: Zur Frage der arteriellen Hypertension im Säuglingsalter. Mschr. Kinderheilk. 76, 51 (1938).

gemeinsymptomé nicht vorhanden sind, durchaus normale Blutdruckwerte zeigen. Demgegenüber wurde eine Erhöhung stets bei jenen Fällen beobachtet, die irgendwelche nervöse Störungen hatten, sei es, daß diese Störungen bloß durch vereinzelte Symptome, z. B. durch cerebrales Erbrechen oder durch die unten noch zu besprechende Veränderung der Haut angedeutet waren. Oft sahen wir, daß sich bei diesen Säuglingen das volle Bild der nervösen Störungen erst später entwickelte, so daß wir zur Überzeugung kommen mußten, daß das Vorhandensein einer Hypertension ein Zeichen für den Ernst der Ruhrerkrankung ist. Der Grad der Blutdruckerhöhung ist oft ganz ansehnlich, der systolische Druck kann schon bei ganz jungen Säuglingen 130 bis 135 mm erreichen, auch der diastolische Druck ist, wenn auch in mäßigerem Grade, erhöht, so daß es zum Anwachsen der Amplitude kommt. Die zentrale Bedingtheit dieser Hypertension konnte experimentell bewiesen werden (s. unten bei Besprechung der Pathogenese der nervösen Störungen).

Es wird heute schon allgemein angenommen, daß in der *Störung des Wasserhaushaltes* bei der Ruhr auch zentrale Faktoren mitspielen. Hierfür spricht vor allem das unregelmäßige, manchmal paradoxe Verhalten der Trinkprobe (*Kostyál*), dann auch unsere Erfahrung, wonach eine schwerere Störung des Wasserhaushaltes stets in solchen Fällen zu finden ist, die auch ausgesprochene nervöse Symptome aufweisen. Auf eine zentrale Regulationsstörung deutet ferner auch die Neigung der Ruhrkranken zur Wasserretention hin, die sich in manchen Fällen in starker, sprunghafter Gewichtszunahme kundgibt. Diese Neigung ist nicht mit der bekannten Ödembereitschaft der subakuten oder chronischen Ruhrkranken gleichzustellen, — von der *Karczag* übrigens nachgewiesen hat, daß sie hauptsächlich peripheren Ursprungs ist (toxische Hydrämie, Verschiebung des Bluteiweißbildes, verringerter onkotischer Plasmadruck) —, denn sie entwickelt sich oft eben bei den überstürzt verlaufenden Fällen und zwar meist ganz plötzlich, Hand in Hand mit der Verschlimmerung der nervösen Symptome von einem Tag auf den anderen.

(15) *L. P.*, 6 Mon. alter männlicher Säugling, war seit 2 Tagen krank, als er am 19. IX. 1935 frühmorgens in die Klinik eingeliefert wurde. Er wog zu dieser Zeit 6940 g. Die ersten Zeichen einer nervösen Störung kamen am bisher schon sehr matten Säugling

erst am Abend desselben Tages zum Vorschein: geringe Nackenstarre, leicht getrübbtes Sensorium, teigige Haut. Urinbefund normal. Am 20. IX. verschlechterte sich der Zustand plötzlich. Es stellten sich vollkommene Bewußtlosigkeit ein, später periodische Atmung, schließlich am Abend Krämpfe. Die Lumbalpunktion ergab gesteigerten Liquordruck, sonst aber normalen Befund. *Gewicht unverändert.* Am 21. IX. starke Hypotonie, Areflexie. Körpergewicht 7180 g, *eine Zunahme von 240 g in 24 Stunden*, ohne nachweisbare Ödeme. Tod am Nachmittag infolge Atemlähmung.

Wir kommen später in dem Abschnitt über Pathogenese der nervösen Störungen zur Besprechung jener Versuche, die geeignet erscheinen, den exakten Beweis für die zentrale Bedingtheit aller der besprochenen Abwegigkeiten des Wasserhaushaltes zu liefern.

Wir sind der Meinung, daß die so charakteristische Veränderung der Haut des schweren Ruhrkranken, nämlich ihr *Teigigwerden*, ebenfalls ein Ausdruck der zentralen Regulationsstörung des Wasserhaushaltes ist. Betonen möchten wir gleich, daß diese Veränderung nichts Gemeinsames mit jenem akuten Turgorverlust hat, der für die Säuglingsintoxikation bezeichnend ist. Die Abnahme der Hautelastizität ist beim Teigigwerden nie so hochgradig, die aufgehobenen Falten gleichen sich schneller aus, die Haut ist eigenartig weich, welk und gedunsen, manchmal fast ödematös, obwohl sie den Fingerdruck nicht hält. Über das Wesen dieser eigenartigen Hautveränderung sind bisher nur Vermutungen geäußert worden. So faßt sie *Groer* als Ausdruck der gestörten Vasomotoreninnervation (Lähmung) auf, wogegen *Hainiss* an eine Wasserumlagerung in der Haut denkt, indem er meint, daß die oberen Hautschichten trocken, die darunter liegenden, sowie die Unterhautzellgewebe ödematös infiltriert seien „als ob der Wassergehalt der Gewebe eine plötzliche Änderung erfahren hätte“.

Wir glaubten, daß es von Interesse sein würde, dieser Veränderung auch histologisch nachzugehen. Es wurde daher bei 2 Kranken, bei einem 2½ Mon. alten Säugling am 14. Krankheitstage, und bei einem 4½ Jahre alten Mädchen am 5. Krankheitstage, eine Probeexzision vorgenommen. Für die histologische Untersuchung sind wir Herrn Prof. *M. Melezer*, dem Vorstände der Universitätshautklinik und Herrn Dozent Dr. *K. Sipos* zu verbindlichstem Dank verpflichtet. Der histologische Befund war in beiden Fällen genau der gleiche.

In der Epidermis keine Veränderung. An Stelle des lockeren Gewebes der Pars papillaris der Haut findet sich ein steifes fibromatöses Gewebe, und auch im Str. reticulare selbst sind dicke, geschwollene kollagene Fasern nachweisbar. Bei gewöhnlicher Hämatoxylinfärbung erinnert das Bild etwas an die Sclerodermie. Eine Färbung aber, die auch die elastischen Fasern zur Darstellung bringt, läßt einen Schwund dieser Fasern, das feine Netzwerk der Pars papillaris ausgenommen, nicht erkennen, wenn sie auch ausgesprochene Zeichen der Elastorhexis und Elastoschizis verraten. Die Fibroblasten sind vermehrt, die Gefäße des Str. reticulare und der Subcutis sind erweitert, doch ohne Zeichen einer Entzündung. Perineurale Infiltration, etwa wie bei Scleroderma Buschke, ist nicht vorhanden, ebenso ist auch kein Mucin mit Kresylviolett-Färbung nachweisbar. Im gutentwickelten subkutanen Fettgewebe normale Verhältnisse. *Das histologische Bild entspricht der ödematösen Form der Sclerema neonatorum.*

Es besteht wohl kein Zweifel, daß diese charakteristische Hautveränderung nicht der Ausdruck einer — bei der Ruhr allerdings auch möglichen — Austrocknung ist. Die Haut eines vernachlässigten Kranken mit einfacher, lokaler Dysenterie, dessen Wasserverlust tagelang nicht gedeckt wurde, ist nicht teigig, sie gleicht der eines Säuglings mit Intoxikation. Demgegenüber findet man oft sehr ausgesprochene teigige Beschaffenheit in Fällen, wo keine Spur einer Exsikkation besteht. Wir möchten weder den in dieser Richtung geplanten weiteren histologischen Untersuchungen der Universitätshautklinik, noch unseren noch nicht ganz spruchreifen Feststellungen über das Neugeborenenklerem vorgreifen, betonen nur die Ähnlichkeit des histologischen Befundes der Haut bei der Ruhr mit dem Sclerema neonatorum und fügen hinzu, daß nach unserer Beobachtung gleichzeitig mit letzterem (ebenso wie mit dem rätselhaften Genitalödem der Neugeborenen) auffallend oft Zeichen manifester oder latenter Geburtsschädigung des Gehirns nachzuweisen sind, so daß die Vermutung als sehr naheliegend erscheint, daß in der Pathogenese aller dieser Hautveränderungen zentrale Momente in gleicher Weise mitwirken können. Wenn wir also der Meinung von Groer und Hainiss, daß die teigige Beschaffenheit der Haut ein frühes und zuverlässiges Zeichen für den Ernst der Ruhrerkrankung ist, vollauf zustimmen, so möchten wir noch hinzufügen, daß sie in der Mehrzahl der Fälle gleichzeitig auch *auf eine Beteiligung des Nervensystems hinweist*. Sie ist am leichtesten an der Bauchdecke und am Oberschenkel wahrzunehmen, weil sie hier zuerst auftritt bzw. — falls mäßig ausgeprägt — sich nur auf diese



Körperteile beschränkt. Von diesen leichten Formen gibt es nun fließende Übergänge bis zu jenen extremen Graden, bei denen die Haut stark verdickt und von wachsartiger Beschaffenheit ist und zwar nicht nur am Bauche und an den Extremitäten, sondern auch auf dem Rücken und an der Brust, so daß auf diese Weise der ganze Rumpf panzerartig umgeben wird. Diese der Sclerödembildung nahestehende Erscheinung wurde in 3 Fällen, die teigige Haut selbst in 58 Fällen beobachtet. Von den letzteren hatten 39 tödlichen Ausgang, was die trübe prognostische Bedeutung dieses Symptoms genügend beweist.

8. *Meningeale Symptome*: Genickstarre, Opisthotonus, Zeichen von Kernig und Brudzinski wurden insgesamt in 36 Fällen beobachtet. Bei einem guten Teil dieser Kranken haben auch Hyperästhesie und Hyperreflexie das Krankheitsbild — wie oben erwähnt — zum typischen meningealen Syndrom ergänzt. Die meningealen Symptome traten in verschiedener Weise auf; sie stellten einmal die ersten nervösen Erscheinungen dar, kamen ein anderes Mal erst dann zum Vorschein, wenn andere nervöse Symptome schon lange bestanden. Sie dauerten meistens nicht lang, höchstens einige Tage und gingen nicht nur in den günstig verlaufenden, sondern auch in den schweren tödlichen Fällen bald zurück, bei letzteren in der Weise, daß sie allmählich durch andere Symptome, wie Störung des Bewußtseins, des vegetativen oder extrapyramidalen Systems ersetzt wurden.

## Psychische Störungen

1. *Die Veränderung der Stimmung* war natürlich bei Kindern leichter zu verfolgen, doch war sie auch bei Säuglingen, hauptsächlich während den leichteren Erkrankungen und — vor der Entwicklung der nervösen Symptome, sowie im Zeitpunkt der Besserung — auch während der schweren nicht zu verkennen. Unsere Ruhrpatienten waren teilweise erregt und empfindlich, schiefen auffallend wenig, und schrien, dem *Cris hydrencephalique* ähnlich, zeitweise hell auf, oder sie kamen, wenn sie auch bewegungslos dalagen, sobald man sich ihren Bettchen näherte, gleich in Erregung und wehrten sich

verzweifelt beim Wickeln oder bei der Untersuchung. Andere versanken in eine stumme Teilnahmslosigkeit, verharrten in derselben Stellung liegend stundenlang und ließen sich durch die Ereignisse ihrer Umgebung nicht im mindesten stören (*Autismus*). Von diesem Zustand zum *Negativismus* ist nur mehr ein Schritt. Wir sahen ihn besonders bei vorher bewußtlosen Kranken sich entwickeln. Als sich die tagelang dauernde Bewußtlosigkeit allmählich klärte und wir nun glaubten, daß mit der Ernährung durch die Sonde aufgehört werden könnte, stellte sich heraus, daß dies nicht möglich war. Es nützte weder Geduld noch Zwang, der Säugling begann zu weinen, sobald er nur die Milchflasche erblickte, preßte den Mund zusammen, und spuckte oder erbrach, wenn man ihm die Nahrung mit dem Löffel einflößen wollte. Diese absolute Nahrungsverweigerung entstand manchmal auch ohne vorangehende Bewußtseinsstörung: der Appetit lag immer mehr darnieder und schließlich wurde jede Nahrungsaufnahme abgelehnt. Daß es sich in diesen Fällen tatsächlich um echten *Negativismus* handelt, wird dadurch bewiesen, daß er sich bei klarem Bewußtsein entwickelte und alimentär nicht beeinflussen ließ. Hungernlassen bewirkte nämlich keine Besserung, und die durch die Sonde einverleibten manchmal ganz ausgiebigen Nahrungsmengen wurden tadellos vertragen. Dieser Zustand dauerte meistens ganz beträchtliche Zeit, einige Säuglinge mußten durch 3 Wochen, ein 8 J. alter Knabe volle 4 Wochen mit der Sonde gefüttert werden. Erst mit der Besserung der Grundkrankheit und der Hebung des Allgemeinzustandes ließen sich diese Kranken wieder zur natürlichen Nahrungsaufnahme bewegen, aber auch dann gelang es zuerst nur einzelne Mahlzeiten beizubringen, und es waren, bis sich die regelrechte Ernährung einstellte, mehrere Tage nötig.

2. *Bewußtseinsstörungen* verschiedenen Grades wurden in 106 Fällen (= 72.1% der Fälle mit Beteiligung des Nervensystems) beobachtet von der einfachen Somnolenz über soporöse Zustände bis zum tiefsten Koma. Je nach dem Zeitpunkt, in dem sie auftreten, können 2 Typen unterschieden werden: 1. initiale Bewußtseinsstörung, die stets plötzlich, meistens mit Krämpfen vergesellschaftet in Erscheinung tritt 2. im Laufe der Krankheit (allmählich oder plötzlich) auftre-

stende Störung. Diese Unterscheidung besitzt eine gewisse prognostische Bedeutung. Zum ersten Typ (9 Fälle, davon 4 tödliche) gehören nämlich die überstürzten Fälle, aber auch diejenigen, die zwar alarmierend beginnen, doch schnell eine günstige Wendung zeigen, indem sich das Bewußtsein in 1–2 Tagen klärt und sich eine lokale oder einfach fieberhafte Erkrankung entpuppt. In diesen Fällen ist also die Bewußtseinsstörung nur die stürmische Einleitung eines an sich gutartigen Krankheitsprozesses. Die Fälle des zweiten Typs (97 Fälle, darunter 72 tödliche) sind dagegen diejenigen, die anfangs die Zeichen einer ernsten fieberhaften Ruhr darbieten mit schweren lokalen Erscheinungen, mit täglich 10–15 blutig-eitrigen Stühlen. Durch eine geraume Zeit ist dieser Zustand — wenn auch Zahl und Qualität der Stühle unverändert bleiben — nicht beängstigend, bis eines Tages plötzlich und unerwartet die Bewußtlosigkeit eintritt, oder, was häufiger ist, mit gleichzeitiger Appetitlosigkeit bzw. Erbrechen und beginnendem Teigigwerden der Haut sich zuerst eine auffallende Mattigkeit einstellt, die in den nächsten Tagen wächst, dann tritt Somnolenz, weiter Sopor auf, und schließlich geht das Bewußtsein gänzlich verloren. Seltener kommt es vor, daß die geschilderte Entwicklung der Bewußtseinsstörung durch Erregungszustände ein noch bunteres Bild zeigt.

Die Bewußtseinsstörung bei der schweren nervös geprägten Ruhr gleicht im Großen und Ganzen jener Sensoriumstörung, die für die Säuglingsintoxikation bezeichnend ist. Damit kommen wir aber zur Frage, inwieweit alimentäre Momente bei dieser Bewußtseinsstörung während der Ruhr mit im Spiele sein können. Ohne dem über Pathogenese der dysenterischen nervösen Störungen später zu Besprechenden vorgreifen zu wollen, kann hier über diese Frage folgendes gesagt werden.

Daß die Ruhr, den parenteralen Erkrankungen ähnlich, zu einem reinen Intoxikationssyndrom führen kann, ist klar. Schon die den Stoffwechsel stark schädigende Erkrankung an sich geht mit einer akuten Toleranzsenkung einher, infolge der großen Wasserverluste und der Schwierigkeit des Ersatzes kommt dann noch, besonders bei nicht kunstgerechter Behandlung und Pflege, die Gefahr der Exsikkose hinzu. Wenn wir unsere Fälle von diesem Standpunkte aus betrachten, so gelangen

wir zu der Feststellung, daß das *reine* Intoxikationssyndrom im Anschluß an die Ruhr in unserem Krankengut nur vereinzelt vorkam. Wir sahen nämlich nur bei 4 Säuglingen, daß der schwere toxische Zustand auf unsere energischen Maßnahmen hin in einer bei der Intoxikation bekannten prompten Weise, also binnen 24–48 Stunden, schwand, und von dem schweren Krankheitsbild schließlich nur eine leichte oder einfach fieberhafte Ruhr übrigblieb. Alle diese 4 Säuglinge trugen die Zeichen der Exsikkose an sich. Schon öfters sahen wir, daß der am Krankheitsbeginn bereits bestehende oder nach einer Weile allmählich entstehende schwere Zustand durch Nahrungsentziehung zwar nicht vollkommen beseitigt, doch auffallend gebessert wurde. Zweifellos sind hier der alimentäre Faktor und der Ruhrprozeß selbst an der nervösen Störung gemeinsam beteiligt. *Ein reines Intoxikationssyndrom im Laufe der Ruhr ist demnach nur dann vorstellbar, wenn letztere ganz leicht, vorwiegend lokal ist*; sobald es sich um eine schwerere Erkrankung handelt, verwickelt sich die alimentär bedingte Störung mit jener, die der Ruhrprozeß an sich im Nervensystem verursacht und man kann natürlich von der Intoxikationstherapie den gewohnten Erfolg nicht erwarten. Bei diesen in unserem Krankengut bedeutend häufiger vorkommenden Fällen hatten wir oft den Eindruck, daß an der Entstehung des „alimentären“ Faktors nicht die Exsikkose schuld war. Wir sahen nämlich oft einen bereits angedeuteten toxischen Zustand — ohne daß weder Zeichen noch Möglichkeit einer Exsikkose vorhanden gewesen wären — sich während der Behandlung in der Klinik verschlimmern und nach Nahrungsentziehung oder Verringerung wieder bessern, wie man es bei der schweren Dekomposition infolge der Überschreitung der intermediären Toleranz zu sehen gewohnt ist. Die schwere Ruhr kann die Stoffwechselorgane, die Zellfunktion derart schädigen, daß der vor kurzem noch eutrophische Säugling oder gar das Kleinkind in eine Stoffwechsellage gebracht wird, die jener bei der Dekomposition sehr ähnlich ist. Wie leicht die Ruhr eine Veranlagung zu intermediärer Stoffwechselstörung schaffen kann, zeigt übrigens auch die Tatsache, daß das reine Intoxikationssyndrom, sowie alimentär wenigstens teilweise beeinflussbare toxische Zustände auch jenseits des Säuglingsalters auftreten können.

## Das Verhalten des Liquor cerebrospinalis.

Wir haben insgesamt an 87 Kranken die Lumbalpunktion wenigstens einmal, bei vielen auch mehrmals durchgeführt. Der Befund war recht mannigfaltig. Wir geben die Ergebnisse in der folgenden Zusammenstellung wieder.

<i>Zahl der Fälle</i>	<i>Liquordruck</i>	<i>Globulin- Reaktion n. Pandy</i>	<i>Fibrinogen- Reaktion n. Waltner</i>	<i>Zellgehalt</i>
15	normal	negativ	negativ	normal
53	gesteigert	"	"	"
14	"	positiv	"	"
3	"	"	"	erhöht
2	"	"	positiv	"

Man findet also am häufigsten, daß der Liquor sich unter erhöhtem Druck entleert, sonst aber keine pathologischen Eigenschaften aufweist. Unser Befund entspricht also der Beobachtung v. Groers, wonach für den „Meningoencephalismus“ chemisch und zytologisch unveränderter Liquor bezeichnend ist. Andererseits müssen wir aber feststellen, daß auch erhöhter Eiweißgehalt oft zu finden ist. Am seltensten ist Pleocytose anzutreffen. In vereinzelt Fällen wurde auch der Zuckergehalt bestimmt und die kolloidale Mastixreaktion durchgeführt, beides mit einem durchaus normalen Ergebnis.

## Die Symptomengruppen

Nachdem die bei der Ruhr vorkommenden nervösen Symptome in ihren Einzelheiten besprochen wurden, müssen wir uns der Frage zuwenden, wie sich diese Symptome zu Symptomengruppen zusammenfinden, und die nervösen Krankheitsbilder schildern, die uns zu Gesicht gekommen sind. Eine Einteilung dieser Krankheitsbilder ist wegen der Häufigkeit der Übergangsformen nicht ganz leicht. V. Groer hat diese Schwierigkeit in der Weise umgangen, daß er bei der Besprechung des klinischen Bildes des Meningoencephalismus auf die Schilderung der einzelnen Typen ganz verzichtete und nur leichte, mittelschwere und schwere Formen, sowie 3 Stadien: Krankheitsbeginn, Akme und Abklingen unterschied. Wir glauben, daß

es nicht gekünstelt ist, wenn wir versuchen, die verschiedenen Typen auf Grund der *vorherrschenden* Symptome zu charakterisieren, also nach dem Gesamteindruck, der sich uns bietet bzw. nach der Ähnlichkeit dieser Krankheitsbilder mit gewissen wohldefinierbaren Erkrankungen des Nervensystems. Zu dieser Betrachtungsweise berechtigt uns der Umstand, daß ein guter Teil unserer Fälle mit einer Wahrscheinlichkeitsdiagnose der Klinik zugewiesen bzw. dortselbst aufgenommen wurde, der eben dieser „Gesamteindruck“ bzw. diese „vorherrschenden Symptome“ zugrunde lagen.

1. *Fälle mit vorherrschendem meningealen Syndrom.* Manche Kranke zeigten schon im Krankheitsbeginn das volle Syndrom, andere zuerst nur vereinzelte Symptome, am häufigsten Hyperästhesie, und erst in den folgenden Tagen entwickelte sich allmählich das volle Bild. Bewußtseinsstörung verschiedenen Grades war oft festzustellen. Der Liquor stand mit geringen Ausnahmen unter hohem Druck. Es können in diese Gruppe 15 Fälle eingereiht werden. Es waren meistens ältere Säuglinge, oder Kleinkinder. Bei Säuglingen unter 4 Monaten und bei Kindern über 3 Jahren haben wir diesen Typ nicht beobachtet. Als Beispiel seien zwei typische Fälle kurz angeführt.

(16) *Gy. B.*, 8 Mon., erkrankte am 18. VIII. 1935 an blutigem Durchfall. Die Krankheit erschien zuerst milde, am 23. VIII. stellten sich aber Krämpfe ein, seither ist er nicht immer bei Sinnen. Befund bei der Aufnahme am 25. VIII.: Stark heruntergekommener Säugling mit betäubtem Bewußtsein, Haut ausgesprochen teigig von fahlzyanotischer Farbe. Genickstarre, Kernigsches Phänomen, starker Dermographismus, gesteigerte Sehnenreflexe. Temp: 39.7. Gegen Abend kurzdauernder Krampfanfall. 26. VIII. Genickstarre, Reflexsteigerung noch ausgeprägter. 6–8 eitrige nichtblutige Stühle täglich. 27. VIII. Meningeales Syndrom stark im Vordergrund. Auffallender Tonusunterschied der unteren Gliedmaßen. Erbricht oft. Lumbalpunktion: stark erhöhter Druck. Pandy: +, Zellgeh.  $\frac{1}{3}$ . Im Urin Eiweiß. 28. VIII. Bewußtlos. Unstillbares Erbrechen. Zeitweise periodische Atmung. 29. VIII. Exitus. Obduktionsbefund: Enterocolitis catarrhalis, partim follicularis ulcerosa acuta. Dysenteria. Oedema hypostaticum pulmonum.

(17) *A. F.*, 2½ J. altes Mädchen, erkrankte plötzlich am 10. VI. 1934 mit hohem Fieber, blutigem Durchfall und Erbrechen. Schon bei der Aufnahme am folgenden Tage waren nervöse Symptome nachweisbar: starke Erregung, schreckhafter Gesichtsausdruck, Hyperästhesie, allgemeine Reflexsteigerung. Die Haut war ausgesprochen teigig. 12.–14. VI. Zustand unverändert. Es besteht hohes Fieber, Lumbalpunktion: mäßig erhöhter Druck, sonst nor-

malen Befund. Es gelang aus dem Stuhl B. dysent. Y. zu züchten. Am 15. VI. ist das meningeale Syndrom vollentwickelt. Es tritt bald Eklampsie ein, nach deren Aufhören das Kind bewußtlos bleibt. 16. VI. Noch immer volle Bewußtlosigkeit. Ernährung nur durch die Sonde möglich. Meningeale Symptome ließen allmählich nach, und Hand in Hand damit stellt sich mehr eine Hypotonie ein. 17. VI. Bewußtsein klärt sich. Keine meningealen Symptome mehr. 18. VI. Bei vollem Bewußtsein, doch wird freiwillig keine Nahrung genommen. 21. VI. Nach 6 tägiger Sondenfütterung fängt sie an, allein zu essen. Nervenbefund normal. Schnelle Besserung des Darmprozesses. 30. VI. Die zur Kontrolle durchgeführte Lumbalpunktion ergibt bei sonst normalem Befund noch immer einen mäßig erhöhten Liquordruck. Nach ungestörter Rekonvaleszenz wird das Kind am 10. VII. gesund, mit normalem neurologischen Befund entlassen.

2. *Fälle mit dem „toxischen Bild“ sensu strictiori.* Gemeinsam für unsere Kranken dieser Gruppe war, daß sie bei der Aufnahme und während des weiteren Krankheitsverlaufes, sowie in der Reaktion auf unsere therapeutischen Maßnahmen den *Gesamteindruck* eines Zustandes darboten, der in der Kinderheilkunde gemeinhin als „toxisch“ bezeichnet wird. Dieser „toxische Zustand“ erinnerte uns bei einem Teil an das typische Intoxikationssyndrom, bei einem anderen an den toxischen Einschlag, den man bei der Grippe und Pyelocytitis der Säuglinge sowie bis zu einem gewissen Grade auch beim toxischen Scharlach der Kinder zu sehen gewohnt ist.

Es gehören insgesamt 35 Fälle in diese Gruppe. Mit Ausnahme von 4 waren alle Säuglinge. 4 Fälle zeigten das typische Intoxikationssyndrom mit Exsikkose, 2 davon wurden sogar mit der Diagnose der Intoxikation eingewiesen. Sie sprachen auf Wasserzufuhr und diätetische Behandlung in der gewohnten Weise prompt an, so daß kein Zweifel bestehen konnte, daß die toxischen Symptome, wenn sie sich auch auf Grundlage der Ruhr entwickelt hatten, schließlich doch nur alimentär bedingt waren. Auch bei 10 weiteren Fällen dürften alimentäre Faktoren mitgewirkt haben aber mit einer durch den Ruhrprozeß selbst bedingten Vergiftung vergesellschaftet. Alimentäre Maßnahmen und Wasserzufuhr konnten dementsprechend durch Ausschaltung des alimentären Faktors nur eine — allerdings wesentliche — Besserung dieser Symptome herbeiführen. In weiteren 21 Fällen war der Verlauf derart überstürzt, daß eine Entscheidung in dem oben angeführten Sinne nicht getroffen

werden konnte. Drei Beispiele sollen zur Erläuterung des Gesagten dienen.

(18) *B. T.*, 2 Mon. alter, künstlich ernährter Säugling, erkrankte am 20. VII. 1935 an Durchfall. Nach Angaben der Mutter waren die Stühle zwar zahlreich, doch nur schleimig-wässerig, nicht eitrig oder blutig. Aufnahmebefund am 23. VII.: männlicher Säugling in schwerem toxischen Zustande. Starrer Blick, trockene Zunge, eingesunkene Fontanelle, fahle Hautfarbe, Meteorismus. Gewicht 2600 g. Auf regelrechte Intoxikationsbehandlung stellt sich in 48 Stunden vollkommene Entgiftung ein, auch das Fieber schwindet, doch werden typische Ruhrstühle entleert. Die schnelle Heilung innerhalb einer Woche beweist, daß es sich um eine einfache lokale Dysenterie handelte.

(19) *I. V.*, 6 Mon. alter, künstlich ernährter männlicher Säugling, wurde nach 3-tägigem Kranksein am 26. VIII. 1935 in prätoxischem Zustande eingeliefert. Nahrungsentziehung bewirkte eine merkliche Besserung, doch keinen vollkommenen Schwund der toxischen Symptome und als mit der Nahrung in vorsichtigster Weise wieder begonnen wurde, trat — schon bei einer Frauenmilchmenge von  $10 \times 15$  g pro Tag — Zucker im Urin auf und es verschlimmerten sich die toxischen Symptome. Übrigens handelte es sich um eine schwere hochfieberhafte Ruhr mit täglich 8–14 eitrig-blutigen Stühlen. Als nun die Nahrung (am 31. VIII.) zum zweitenmal entzogen und gleichzeitig Transfusionen sowie Infusionen mit Traubenzucker- und Ringerlösung vorgenommen wurden, besserte sich der Zustand wieder wesentlich. Am 2. IX. *noch während der Teepause* wurde das Kind jedoch wieder toxischer, und es trat starker Meteorismus auf. Da nun anzunehmen war, daß diese erneute Verschlimmerung wohl schon durch den Ruhrprozeß selbst verursacht wurde, haben wir mit der Ernährung ohne Rücksicht auf den schweren Zustand wieder begonnen. Es stellte sich diesmal heraus, daß die Nahrung gut vertragen wird, so daß wir auf eine günstige Wendung hoffen. Am 6. IX. stellten sich jedoch Krämpfe und schwere Vasomotorenstörungen ein. Das Kind wurde auf Wunsch der Eltern in hoffnungslosem Zustande entlassen.

(20) *J. Sz.*, 1 J. alt. Zwiemilchernährung. Beginn der Erkrankung am 19. VIII. 1935 mit blutigem Durchfall. Am 21. VIII. traten unstillbares Erbrechen und bald nachher schwerer Kräfteverfall auf. Bei der Aufnahme (23. VIII.) fanden wir den Säugling in vollentwickeltem toxischen Zustande mit schwerer Zirkulationsstörung. Nach einigen Stunden Herztod unter Krämpfen. Obduktionsbefund: Colitis et proctitis pseudomembranacea diffusa cum ulceribus. Dysenteria. Pneumonia paravertebralis incipiens. Hyperaemia et oedema meningum.

3. Die Mehrzahl unserer Fälle (63, davon 41 Säuglinge bzw. dem 1. Lebensjahr nahestehende Kleinkinder) weist Gehirn-, oder Rückenmarkssymptome auf. Sie dürfen demnach eine Gruppe bilden, für die *das Bild der Encephalopathie* bzw. *Myelopathie* bezeichnend ist. Entsprechend der Mannigfaltigkeit der letzteren begegnet man hier je nach den vorherrschenden Symptomen recht verschiedenen Krankheitsfor-



men. Zur besseren Übersicht könnte man folgende weitere Gruppierung dieser Fälle vornehmen.

a) *Vorherrschen der Bewußtseinsstörung.* 30 Fälle. Dies ist die symptomärmste Erscheinungsform. Sie steht dem 2. Typ, dem toxischen Syndrom sehr nahe, in vereinzelten Fällen, besonders bei Säuglingen war über die Zugehörigkeit zu dieser oder jener Gruppe auch schwer zu entscheiden. Es waren vor allem jene Fälle, die neben der Bewußtseinsstörung auch irgendwelche andere, wenn auch noch so geringe neurologische Veränderungen, wie Tonus-, oder Reflexunterschied, ausgeprägte zentrale Störung des Wasserhaushaltes, pulsierende Fontanelle, Eiweißvermehrung im Liquor erkennen ließen, weiter auch solche Fälle, bei denen diese Symptome vermißt wurden. *Als entscheidend galt nur, daß die Bewußtseinsstörung alimentär überhaupt nicht zu beeinflussen war.*

(21) Sz. L., 3 Mon. alt, künstlich ernährt, erkrankte am 21. I. 1936 plötzlich mit Durchfall. Bei der Aufnahme am nächsten Tag konnte Eiter im Stuhl festgestellt werden. Leicht getrübtetes Sensorium, unstillbares Erbrechen. Keine Glykosurie. Temp: 39.3°. Therapie: Transfusion, Infusion von Traubenzucker- und Ringerlösung, Abführmittel, Teediät. 23. I. Vollkommen bewußtlos, zeitweise Strabismus. Kaffeesatzähnliches Erbrechen. Zeichen beginnender Darmparese. Stuhl 6mal, schleimig-eitrig. Lumbalpunktion: Stark erhöhter Druck, sonst negativer Befund. Die Transfusion wird wiederholt, die Teepause fortgesetzt. Ergebnis der bakteriol. Stuhluntersuchung: Sonne-Kruse-Bazillen. 24. I. Gesamteindruck ist etwas besser, die Temperatur bewegt sich unter 38°, das Erbrechen, der Durchfall, der Meteorismus lassen nach, es besteht auffallende Hypertonie und immer noch tiefste Benommenheit. Beginn der Ernährung mit Frauenmilch wie bei der Intoxikation. 25. I. Die Bewußtlosigkeit besteht noch immer, die Hypertonie ist jedoch geringer. Brustmilch wird gut vertragen. 26. I. Bewußtsein klärt sich allmählich. 27. I. Sensorium ganz klar. Ungestörte Rekonvaleszenz. 15. II. Geheilt entlassen.

b) *Tonus- und Bewegungsstörungen im Vordergrund.* 21 Fälle. Bezeichnend ist der verschleppte — mehrere Wochen, aber wenigstens eine Woche währende — Verlauf, das klare oder nur etwas verschleierte Bewußtsein, Katatonie, Stereotypie, myoklonische Zuckungen, extreme Veränderung des Muskeltonus, wie Rigidität und Syndrom des Pseudotetanus.

(22) S. T., 9 Mon., war bereits 10 Tage ruhrkrank als er am 13. V. 1936 in sehr heruntergekommenem Zustande in die Klinik eingeliefert wurde. Die teigige Beschaffenheit der Haut und das etwas getrübtete Bewußtsein sprachen für den Ernst der Erkrankung. Am nächsten Tage wurde das Sensorium etwas klarer, doch trat auffallende Hypertonie auf, die sich bald zur Katatonie steigerte.

Lumbalpunktion: erhöhter Druck, sonst negativer Befund. 16.—18. V. vorübergehende Besserung des Zustandes. Ergebnis der bakteriol. Stuhluntersuchung: B. Shiga-Kruse. 19. V. Ausgesprochene Krystallisation, die am nächsten Tag wieder nachließ, doch traten stereotype Bewegungen an den Lippen und der Stirn auf und allmählich stellte sich tiefe Bewußtlosigkeit ein. Am 21. V. Tod infolge Atemlähmung. Obduktionsbefund: Colitis ulcerosa gravis (Dysenteria polyposa). Degeneratio parenchymatosa myocardii. Nephrosis. Oedema meningum.

c) *Lähmungserscheinungen im Vordergrunde*. 5 Fälle. Zwei Kinder bekamen wir mit der Diagnose einer Poliomyelitis, bei einem Säugling entwickelte sich eine Facialis- und Abducensparese.<sup>1</sup> Die Krankengeschichten dieser seltenen Fälle s. S. 26.

d) *Bulbäre Symptome im Vordergrunde*. 7 Fälle. Zerebrales Erbrechen; Nystagmus (bei vollem Bewußtsein!), Singultus, besonders aber mannigfache Formen der zentralen Atmungsstörung. Einige zur Veranschaulichung beispielsweise angeführte Krankengeschichten s. S. 30.

4. *Gemischte Formen*. 29 Fälle. Sie bieten eine bizarre Kombination der geschilderten 3 Typen und zwar entweder in der Weise, daß die, die einzelnen Typen bezeichnenden Symptome in buntem Nacheinander wechselten, oder, daß sie zu gleicher Zeit auftraten und so die mannigfachsten Krankheitsbilder lieferten. Wir möchten dies an einem Beispiel zeigen.

(23) Der 1 Jahr alte *Fr. V.* wurde am 29. VII. 1935, am dritten Tage der Erkrankung, aufgenommen. Er bot zuerst das Bild einer beginnenden Intoxikation und wurde dementsprechend behandelt. Als die Entgiftung innerhalb 48 Stunden nicht erfolgte und inzwischen auch die Stühle die Natur der Erkrankung verrieten, mußte der Fall als zum Typ 2 gehörend betrachtet werden. Am 1. VIII. war der Kniereflex des noch immer bewußtlosen Säuglings überhaupt nicht auszulösen, und es bestand eine auffallende Hypotonie: ein Bild, das jetzt schon eher der Encephalopathie (Typ 3) entsprach und zwar jener Untergruppe, für die Bewußtseinsstörung als vorherrschendes Symptom gilt. — Der Zustand des Kindes hat sich in den folgenden Tagen etwas gebessert, das Sensorium klärte sich allmählich, leider nur vorübergehend, denn am 8. VIII. trat wieder tiefe Bewußtlosigkeit ein, und es kam gleichzeitig zu Genickstarre und Kernigschem Symptom. Die Lumbalpunktion ergab stark gesteigerten Liquordruck, sonst aber normalen Befund. Das Bild hat sich demnach zum meningealen (Typ 1) verwandelt. Die folgenden Tage haben keine Änderung in dem sehr schweren Zustand des Kindes gebracht, nur ist zu bemerken, daß sich am 11. VIII. ein Tag vor dem Tode, mäßige Hypertonie entwickelte. Tod an Herz-

<sup>1</sup> Facialisparese wurde auch bei einem weiteren Fall beobachtet (s. Nr. 7. S. 26) doch erschienen sie im recht bunten Krankheitsbilde eher als Teilerscheinung. Der Fall wurde daher in die 4. Gruppe eingegliedert.

schwäche. Obduktionsbefund: Ileitis catarrhalis, colitis diffusa ulcerosa. Dysenteria. Dilatatio acuta ventric. sin. cordis cum myodegeneratione.

5. *Parainfektöse Encephalitis.* Wir sahen bloß einen einzigen Fall, der mit großer Wahrscheinlichkeit als eine solche anzusehen war.

(24) Der 5 Mon. alte, brusternährte J. S. erkrankte am 4. VIII. 1934. Wir sahen ihn am 3. Krankheitstag: mäßige Hypotrophie, leichte Dysenterie. Schnelle Besserung des Zustandes, so daß vom 15. VIII. nur mehr täglich ein Stuhl entleert wurde. Am 21. VIII. n. m. fiel uns eine leichte Mattigkeit auf, so daß die Ernährung vorsichtshalber ausgesetzt wurde. Die Mattigkeit steigerte sich trotzdem am nächsten Tag, dann traten plötzlich Krämpfe auf, nach deren Aufhören sich schwere Atmungsstörung und auffallender Tonusunterschied in den Extremitäten einstellten. Der wasserklare Liquor entleerte sich unter hohem Druck und ergab eine positive Pándy-Reaktion, sowie Pleocytose ( $64/3$ ). Es wurde in großen Dosen Erwachsenenenserum gegeben. Das Bewußtsein klärte sich in den folgenden Tagen langsam, der Tonusunterschied bestand aber weiter. Am 24. VIII. war eine leichte meningeale Reizung wahrzunehmen, und es kam wiederholt zu Atmungsstörung. Lumbalpunktion: Pándy +, Zellgehalt  $50/3$ . Am nächsten Tag wesentliche Besserung, nur der Tonusunterschied hält weiter an. Am 26. VIII. wurde das Kind auf Wunsch der Eltern entlassen. Seinem weiteren Schicksal konnte nicht nachgespürt werden.



## Diagnose

Wenn wir uns die mannigfaltigen Symptome vergegenwärtigen, die die nervös geprägte Ruhr darstellt, so wird es verständlich, daß der Diagnose gegebenenfalls recht große Schwierigkeiten im Wege stehen. Meningitis, epidemische Kinderlähmung, Encephalitis, Intoxikation der Säuglinge sind die Krankheiten, die hauptsächlich in Frage kommen. Die Vorgeschichte, die sorgfältige Untersuchung des Kranken und die Beobachtung der Stühle helfen uns über die ersten Schwierigkeiten der Diagnose bald hinweg. Meningitis und Heine-Medinsche Krankheit kann übrigens durch Prüfung des Liquors mit ziemlich großer Sicherheit ausgeschlossen werden — falls Entzündungsreaktionen fehlen, was meistens der Fall ist. Zeichen der Exsikkose sprechen für die Möglichkeit der alimentären Bedingtheit des toxischen Syndroms, nicht aber dagegen, daß gleichzeitig auch ein infektiöser Anteil mit im Spiele ist. Ist keine Exsikkose vorhanden, so schließt das, wie wir oben (S. 40) dargelegt haben, die Mitwirkung eines alimentären Faktors noch nicht aus. Eine Trennung der nervösen Störungen jener Fälle, die wir oben als Typ 3 (Bild der Encephalopathie) bezeichneten, vom Krankheitsbilde der Encephalitis ist besonders dann, wenn die Krankheit mit plötzlich eintretender Bewußtseinsstörung oder Krämpfen beginnt, manchmal recht schwer. Auf diesen Umstand haben schon *Holt* und *Howland* sowie neuerdings *Hainiss* hingewiesen. Leider lassen uns hier selbst die markanten Symptome der nervös geprägten Ruhr wie Hypertonie, Pseudotetanus, bulbäre Zeichen und Liquorbefund im Stiche, von den bei jedem toxischen Zustand auffindbaren nervösen Symptomen (Erregungs- und Lähmungserscheinungen, Bewußtseinsstörung etc. gar nicht zu spre-

chen. Auch die übrigens sehr bezeichnende Störung des Wasserhaushaltes, die Hypertonie, sowie das Teigigwerden der Haut können nicht mit Bestimmtheit bei der Differenzierung verwertet werden, zumal sie<sup>1</sup> gelegentlich auch bei den Encephaliden vorkommen können. So kann die Diagnose in diesen Fällen gewöhnlich erst gestellt werden, wenn die Darmsymptome in Erscheinung treten. Die weitere Entscheidung ob es sich um einfache toxische Encephalopathie oder um echte Entzündung, etwa eine parainfektiose Encephalitis handelt, ist, mit Hinsicht auf die verhältnismäßig große Seltenheit der letzteren gegenüber der ersteren praktisch belanglos.

Die eigentliche Schwierigkeit in der Differenzialdiagnose beginnt aber erst dann, wenn die nervösen Symptome der Ruhr stark im Vordergrund stehen, gleichzeitig aber die Darmerrscheinungen unsicher, nicht bezeichnend sind oder sogar eine Zeitlang, ja manchmal während der ganzen Krankheit, vollkommen fehlen. Solche atypische oder richtiger *getarnte*<sup>2</sup> Ruhrfälle sind nicht einmal so selten und häufen sich besonders in manchen Epidemien (*Holt* und *Howland*, *Blühdorn*, *Ten Bokkel Huinink*, „forme sèche“ von *Houtinel* und *Méry*). Wie die Beobachtung von *Ö. Kovács* zeigt, spielen hierbei wahrscheinlich besondere Umweltfaktoren, sowie der ursprüngliche Gesundheitszustand der Kinder im Augenblick der Erkrankung mit. In der von ihm verfolgten Anstaltsepidemie übertrafen die zwischen den heruntergekommenen Säuglingen auftretenden „atypischen“ Fälle die typischen beträchtlich.

Solche getarnte Fälle waren nun auch in unserem Krankengut nicht selten anzutreffen. Von den 143 nervös geprägten Ruhrfällen waren 17 (11.6%) dieser Art: 15 davon waren Säuglinge — der jüngste von einem Monat — das eine Kind war 22 Monate, das andere 5 Jahre alt. 3 gehörten dem meningealen,

<sup>1</sup> Wie wir öfters gesehen haben, auch die Hautveränderung!

<sup>2</sup> Wir finden letzteres Beiwort viel bezeichnender, es drückt ja bedeutend mehr als die Tatsache der Abwegigkeit vom Gewohnten aus. Es sagt, daß gewisse, der Regel nach mehr nebensächliche Symptome das Krankheitsbild derart überdecken, daß unsere Aufmerksamkeit vom Wesen der Krankheit leicht abgelenkt wird. Desselben Ausdruckes bedienen sich übrigens in ihrem Lehrbuch auch *Holt* und *Howland*, wenn sie sagen, daß manchmal nervöse Symptome „may for two or three days completely mask the intestinal condition“. Natürlich sind die getarnten Fälle auch atypisch; nur bilden sie eine Untergruppe der letzteren.

je 4 dem toxischen bzw. encephalopathischen, 6 dem gemischten Typ an. Bei 8 Fällen dauerte der getarnte Zustand bloß einige Tage, dann erschienen die typischen Stühle und bestätigten unseren Verdacht. In 5 Fällen stellte sich dies aber nicht ein, es war nur ein kurzdauernder oder etwas hartnäckiger Durchfall vorhanden, die Stühle waren schleimig-wässrig, manch-

Tab. 3.

Liquorbefund	Zahl der Fälle					
	Menin-gealer Typ	Toxischer Typ	Typ der Encephalopathie	Gemischte Formen	Parainfekt. Encephalitis	Ins-gesamt
Normal	3	1	8	3	—	15
Gesteig. Druck, sonst normal	10	5	26	12	—	53
Gesteig. Druck, Pándy +	2	3	5	4	—	14
Gesteig. Druck, Pándy +, Pleocytose	—	1	1	—	1	3
Gesteig. Druck, Pándy +, Waltner +, Pleocytose	—	1	—	1	—	2
	15	11	40	20	1	87

mal — bei vorher gestillten Säuglingen — von saurer Reaktion. Blut- oder Eiterbeimischung war nicht nachzuweisen, so daß der schlagende Beweis für die Zugehörigkeit dieser Fälle zur Ruhr erst durch die bakteriologische Untersuchung oder die Sektion erbracht werden konnte, ebenso wie bei den restlichen 4 Säuglingen, deren Krankheit ohne jegliche Darmsymptome einen derart überstürzten Verlauf nahm, daß es uns einfach an der zur richtigen Beurteilung nötigen Beobachtungsmöglichkeit fehlte. Was für Schwierigkeiten und Gefahren solche Fälle in einem Krankenhaus bedeuten, das kann nur jener verstehen, der an einem Ort wirkt, wo Ruhr endemisch ist. Da gibt es nur ein Mittel: man muß sich auf den Standpunkt stellen, daß in einer Zeit gehäuften Auftretens der Ruhr jeder Kranke, der

akute nervöse (also nicht nur „toxische“) Symptome aufweist, wenn auch Darmerscheinungen fehlen, grundsätzlich als ruhrverdächtig zu behandeln ist. Von unseren 17 obengeschilderten Fällen fielen 14 in eine solche Periode,<sup>1</sup> 3 bekamen wir aber ganz außerhalb derselben zu Gesicht: einen im Januar, einen im Mai, einen im Juni. Daß sich Hausinfektionen bei solchen Gelegenheiten nur durch allgemein — also in jeder Jahreszeit und in jeder Krankenhausstation — durchgeführte peinlichste Spitalshygiene vermeiden lassen, braucht nicht besonders betont zu werden.

Es wäre noch in diesem Rahmen zu prüfen, ob ein Unterschied im Verhalten des Liquors nachzuweisen ist je nach dem Typ der Erkrankung. Wir sehen (Tab. 3), daß normale und pathologische Liquorbefunde bei den verschiedenen Typen in etwa gleicher Häufigkeit vorkommen, es besteht demnach zwischen Verhalten des Liquors und Krankheitstyp keine Beziehung.

---

<sup>1</sup> In Südungarn von Mitte Juli bis November.

## Prognose

Wir verloren, wie eingangs schon erwähnt, in den Jahren 1933—38 von 915 Ruhrkranken 143, was einem Hundertsatz von 15.62 entspricht. Dies erscheint im Vergleich mit den andernorts beobachteten Sterblichkeitszahlen<sup>1</sup> durchaus günstig. Wir wollen auf diese Tatsache hinweisen, nur um zu zeigen, was für große Bedeutung die Anteilnahme des Nervensystems in der Ruhrletalität besitzt. Von den 143 nervös geprägten Ruhrfällen starben nämlich 95, eine Letalität von 66.4%! Ein statistischer Vergleich mit anderen Epidemien ist unter diesem Gesichtspunkt nicht leicht, da Ruhrepidemien in unserer Gruppierung bisher noch nicht beschrieben worden sind. Man findet im Schrifttum bloß zwei Hinweise, die zum Vergleich herangezogen werden könnten, den von *Groer* und den von *Tanaka*. *Groer* sah in seinem, allerdings kleinen Beobachtungsmaterial verhältnismäßig günstige Prognose: von 28 Ruhrkranken mit „meningokortikalen“ Symptomen hat er nur 8 verloren (28.6%). Nach *Tanaka* ist die kindliche Ruhr und das Ekiri

<sup>1</sup> Wir geben eine kurze Zusammenstellung *Loeschkes* wieder:

<i>Schelble</i> (1917)	25%	(keine Säuglinge, nur ältere Kinder)
<i>Schultz-Bascho</i> (1917)	17%	(vorwiegend ältere Kinder)
<i>Kuntze</i> (Leipzig 1917)	41%	(Säuglinge)
	20.7%	(ältere Kinder)
<i>Piltz</i> (1921)	36%	(Säuglinge)
<i>Rosenbaum</i> (Leipzig 1923 bis 1924)	20%	(Säuglinge)
<i>Hässler</i> (Leipzig 1926—1929)	45%	(Säuglinge)
<i>Navarro und Signy</i> (1932)	4.5%	(Kruse-Sonne)
	10.5%	(Flexner, fast nur Säuglinge).
<i>Bermann und Mitarbeiter</i> (1932)	0%	unter gleichzeitiger Mitteilung einer Ruhrepidemie in einem Nachbarkrankenhaus in Moskau von 25—30% Mortalität.



(Erkrankung der Dysenteriegruppe) in Japan sehr oft mit „Encephalitis“ vergesellschaftet, deren Verlauf dann derart überstürzt zu sein pflegt, daß 65.3% der befallenen Kinder innerhalb von 3. Tagen daran sterben. Wenn auch bezüglich des Krankheitsverlaufes ein großer Unterschied zwischen Tanakas und unseren Beobachtungen besteht — nur ein kleiner Teil un-

Tab. 4.

	Zahl der Fälle (davon gestorben)					
	Meningealer Typ	Toxischer Typ	Typ der Encephalopathie	Gemischte Formen	Parainfekt. Encephalitis	Insgesamt
1 Mon.	—	2 (2)	2 (2)	—	—	4 (4)
2 "	—	4 (2)	2 (2)	3 (2)	—	9 (6)
3 "	—	4 (2)	1 (1)	1 (1)	—	6 (4)
4 "	1 (1)	4 (3)	4 (4)	1 (1)	—	10 (9)
5 "	1 (1)	3* (2)	4 (4)	3 (1)	1* (—)	12 (8)
6 "	2 (1)	3 (2)	1 (1)	2 (2)	—	8 (6)
7 "	1 (1)	—	1* (—)	2 (1)	—	4 (2)
8 "	3 (1)	2 (1)	5 (3)	3 (1)	—	13 (6)
9 "	—	1 (—)	4 (2)	1 (1)	—	6 (3)
10 "	1 (—)	4* (2)	2 (2)	—	—	7 (4)
11 Jahre	—	2 (1)	2 (—)	1 (1)	—	5 (2)
1 Jahr	1 (—)	4 (4)	13 (11)	5 (4)	—	23 (19)
2 "	3 (—)	—	11 (7)	3 (3)	—	17 (10)
3 "	1 (—)	2 (2)	6 (3)	2 (1)	—	11 (6)
4 "	—	—	4 (4)	—	—	4 (4)
5 "	—	—	—	2 (1)	—	2 (1)
7 "	—	—	1* (—)	—	—	1 (—)
8 "	1 (1)	—	—	—	—	1 (1)
Insgesamt	15 (6)	35 (23)	63 (46)	29 (20)	1 (—)	143 (95)
Letalität %	40.0	65.6	73.0	69.0	0.0	66.4

\* Schicksal bei einem davon unbekannt

serer Fälle verlief derart überstürzt, der größere zog sich eher sehr in die Länge — die Letalitätsziffern an sich stehen überraschend nahe.

Betrachten wir nun die Letalität der *einzelnen Krankheitstypen*, so stellt sich folgendes heraus (Tab. 4). Den niedrigsten, weit unter dem Durchschnitt liegenden Wert zeigt der meningeale Typus, den höchsten der Typ der Encephalopathie. Besonders für jüngere Säuglinge scheint diese Krankheitsform außerordentlich gefährlich: kein einziger unserer Säuglinge unter 7 Monaten konnte gerettet werden! Absolut un-

günstig waren die Aussichten, — und zwar ungeachtet des Lebensalters — wenn bei diesem Typ bulbäre Symptome auftraten. Sehr düster war die Prognose der toxischen Form (Letalität dem Durchschnitt nahe), günstiger wurde sie nur, wenn alimentäre Faktoren mitspielten.

Was die prognostische Bedeutung der *einzelnen nervösen Symptome* anbelangt, so können wir uns auf die Besprechung derselben weiter oben (S. 24) berufen. Es sei nur zusammenfassend nochmals betont, daß das initiale Erbrechen nicht immer Böses zu bedeuten braucht, das unstillbare Erbrechen dagegen fast immer als *signum mali ominis* anzusehen ist. In gleicher Weise sind die initialen Krämpfe und Bewußtseinsstörungen — im Gegensatz zu den später, im Laufe der Krankheit, auftretenden — zu beurteilen. Zentrale Störung der Atmung, wenn sie auch zunächst bekämpfbar ist, pflegt schließlich doch zum Tode zu führen. Als sehr (wenn auch nicht ausnahmslos) ungünstiges Zeichen gilt die Darmparese, ebenso die starke Muskelrigidität („Pseudotetanus“). Von 7 solchen Fällen blieb nur einer am Leben. Schlecht ist die Prognose, wenn plötzlich starke Neigung zur Wasserretention auftritt (sprunghafte Gewichtszunahme, Ödem oder Präödem), als ernst muß sie bezeichnet werden, wenn die Haut teigig wird. Negativismus kommt zwar nur bei schweren Fällen vor, ist aber an sich kein schlimmes Zeichen.

Wir wollen nun sehen, ob aus dem *Verhalten des Liquors* prognostische Schlüsse gezogen werden können. Tabelle 5 zeigt, daß vollkommen normale Verhältnisse noch die besten Aussichten bieten (1:1), düsterer, aber nicht hoffnungslos ist die Prognose, wenn der Liquor unter hohem Druck steht, sonst aber einen normalen Befund gibt, schlecht ist sie dagegen, wenn Eiweißvermehrung nachzuweisen ist, auch dann, wenn keine Pleozytose besteht.

Es ergibt sich nun die Frage: Was ist das *Schicksal* jener Kranken, die eine Ruhr mit starker Beteiligung des Nervensystems glücklich überwunden haben? Lassen sich und wenn ja, wie oft, Residuen nachweisen?

Im Schrifttum finden wir hierüber nur zwei Bemerkungen. V. Groer behauptet, daß der „Meningoencephalismus“ keine bleibende Schädigung des Zentralnervensystems verur-

sacht. *Loeschke* meint, daß die Störungen reversibel sein müssen, da die Kranken, wenn sie genesen sind, keine Ausfallserscheinungen zurückbehalten.

Wenn wir die Krankengeschichten unserer 43 Kranken,<sup>1</sup> die von der nervös geprägten Ruhr genesen, unter diesem Gesichtspunkt betrachten, so müssen wir hierzu gleich betonen, daß in allen diesen Fällen zuerst die zerebralen oder anderen

Tab. 5.

Liquorbefund	Geheilt	Gestorben	Schicksal unbekannt	Insgesamt
Normal	8	7	—	15
Gesteigerter Druck, sonst normal	17	34	2	53
Gesteigerter Druck, Pandy +	—	13	1	14
Gesteigerter Druck, Pandy +, Pleocytose	1	1	1	3
Gesteigerter Druck, Pandy +, Waltner +, Pleocytose	—	2	—	2

nervösen Störungen nachließen, während Darmsymptome und Fieber weiter bestanden. Es waren also die ersteren schon in einer Zeit geschwunden, in der sich der Kranke noch immer in der Rekonvaleszenz der Grundkrankheit befand. Dementsprechend sind zwischen Heilung der nervösen Komplikationen und der vollkommenen Genesung der Kranken bzw. ihrer Entlassung fast ausnahmslos mehrere Wochen, ja 1–2 Monate verstrichen, so daß es uns als durchaus berechtigt erscheint unsere Meinung darüber zu äußern, ob *unmittelbare* Folgen der nervösen Ruhr zurückgeblieben waren oder nicht. Trotz der langen Beobachtungszeit konnten wir nun bloß einen einzigen

<sup>1</sup> Von den 48 nicht verstorbenen Kranken müssen 5 abgezogen werden, da sie noch im Laufe der Krankheit entlassen wurden und ihr weiteres Schicksal unbekannt blieb.

Fall finden, bei dem ein unmittelbares Residuum festzustellen war. Es handelte sich um einen 11 Mon. alten Säugling, bei dem nach Ablauf einer schweren Ruhr toxischen Typs noch in der Rekonvaleszenz ein Hydrocephalus mäßigen Grades sich entwickelte und eine Nachbehandlung von mehreren Monaten mit systematischen Lumbalpunktionen nötig machte. Schließlich genas aber auch dieser Kranke vollkommen.

Es ist also festzustellen, daß *unmittelbare Folgeerscheinungen am Nervensystem nach der nervös geprägten Ruhr nur ausnahmsweise vorkommen.*

Wir müssen nun weiterhin prüfen ob nicht *Spätschädigungen* entstehen, etwa in der Weise, wie dies bei den parainfektiösen Encephalitiden bekannt ist. Wir wissen ja, daß manchmal an solchen, scheinbar glatt geheilten Kranken nach vielen Monaten, ja Jahren sich langsam nervöse Symptome entwickeln können, die zweifelsohne als Spätfolgen der abgelaufenen Krankheit gelten müssen. Leider können wir der Forderung, diese Möglichkeit zu klären, nicht vollauf gerecht werden. Erstens ist seit der Entlassung mancher unserer Kranken nur verhältnismäßig kurze Zeit verstrichen, zweitens konnte die Nachprüfung der schon lange Entlassenen nur teilweise erfolgen. Von den 42 Kranken ließen sich in dieser Weise nur 24 beurteilen. Wir fanden 21 davon, was das Nervensystem anbelangt, vollkommen gesund, so daß eine Spätschädigung mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, bei 3 war die Sachlage die folgende.

(25) J. P., z. Z. 2 J. alt (sehr schwere Erkrankung toxischen Typs im Alter von 8 Monaten). Parese des l. Beines besonders im Peroneusgebiet mit geringer Atrophie des Unterschenkels. Sie bestand jedoch schon vor der Ruhrerkrankung und kann als Residuum einer unerkannt gebliebenen Poliomyelitis vermutet werden.

(26) B. Cs., z. Z. 5 J. alt (Ruhr von encephalitischem Typ im Alter von 8 Mon.). Nach der Entlassung wurde er oft kontrolliert und bezüglich des Nervensystems immer gesund gefunden. Ein halbes Jahr nach Überstehen der Ruhr erschien die Mutter mit dem Kind in der Klinik und gab an, das Kind sei hochfieberisch und habe zweimal Krämpfe gehabt. Wir fanden Grippe mit durchaus normalem Nervenstatus. Das Kind ist auch seither gesund, so daß mit der größten Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, daß die Krämpfe durch das Fieber entstanden waren und in keiner Beziehung zur Ruhrerkrankung standen.

(27) S. L., z. Z. 6 J. alt (toxischer Typ im Alter von 4 Mon.). Als es 2 Jahre alt war, bekam es während einer hochfieberhaften

Influenza Krämpfe. Seitdem keine Wiederholung des Anfalles. Nervenbefund normal. Wir nehmen gleichfalls an, daß es sich um zufällige Fieberkrämpfe handelte.

Wir kommen somit zu dem Schluß, daß es bei denjenigen unserer genesenen Kranken, denen nachgeforscht werden konnte, *nicht möglich war, eine Spätschädigung mit Sicherheit festzustellen.*

## Pathogenese der nervösen Störungen bei der Ruhr

Wie einleitend dargestellt, sind die Meinungen über die Entstehung des nervösen Gepräges der Ruhr noch stark geteilt. Man dachte zunächst an die Mitwirkung eines neurotrophen Virus, das durch die Ruhr aktiviert wird. Diese Möglichkeit ist nun auf Grund unserer pathologisch-anatomischen Befunde mit Sicherheit auszuschließen: eine Viruserkrankung des Gehirns geht ja mit einem Entzündungsprozeß einher, und dieser war nicht nachzuweisen. Es bleibt also die zweite Möglichkeit übrig, daß es sich um eine toxisch bedingte Störung handelt, und strittig ist nur die Herkunft der giftigen Substanz. Wir wollen zunächst prüfen, ob sich Beweise für eine *spezifische* Toxinwirkung finden lassen.

Die experimentell bewiesene Tatsache, daß das durch Shiga-Kruse-Bazillen gebildete Ektotoxin neurotrop ist, spricht sehr für diese Möglichkeit. Allerdings wäre aber eben deshalb zu erwarten, daß die toxische Färbung des Krankheitsbildes vom Typ der Erreger bestimmt wird. Dies trifft aber laut den übereinstimmenden Befunden verschiedener Autoren sicherlich nicht zu. Man findet ebenso oft, daß schwere toxische Erkrankungen durch beliebige atoxische Typen der Dysenteriegruppe verursacht werden wie durch Shiga-Bazillen. In unserem Krankengut ließen sich Pseudodysenteriestämme sogar ungleich öfter nachweisen als Shiga-Bazillen.<sup>1</sup> Dem ist allerdings

<sup>1</sup> Es seien beispielsweise nur die Beobachtungen angeführt, die Frl. Dr. *Julia Kovács* gelegentlich unserer letzten Epidemie (1939) machen konnte.

Der Erregernachweis gelang in 50% der Gesamtfälle und zwar Flexner in 77.4%, Shiga in 3.2%, Sonne in 19.4%.

Bezüglich der toxischen Fälle sind die entsprechenden Ziffern die folgenden:

Erregernachweis in 65%, Flexner in 73%, Shiga in 6.7%, Sonne in 20.0%.

entgegenzuhalten, daß nach Ansicht der Bakteriologen eine scharfe Trennung des toxischen Types von den atoxischen Stämmen, wie dies früher geschah, nicht richtig ist. Zunächst besitzen alle Typen der Ruhrbazillen giftige Körpersubstanzen, aber auch die Fähigkeit, lösliche Gifte zu bilden, kann manchen Stämmen der Pseudodysenteriegruppe nicht abgesprochen werden. Allerdings hat die Bakteriologie noch manche Lücken in dieser Richtung auszufüllen; es wäre besonders die Frage zu klären, ob diese Giftsubstanzen der Pseudodysenteriebazillen neurotrope Eigenschaft besitzen. Unseres Wissens wurde dies bisher nur für die Sonne-Kruse-Bazillen bewiesen (*Thjotta* und *Sundt*). Wie dem auch sei, in einem Punkt sind die Meinungen einig, nämlich darin, daß diese Substanzen, und zwar Körpersubstanzen wie gelöste Produkte, wesentlich *schwächer* sind als die der Shiga-Bazillen. Daraus ergibt sich aber eine wichtige Folgerung. Es kann nicht zweifelhaft sein, daß die toxische Färbung einer Infektionskrankheit in erster Linie durch die Empfindlichkeit des Nervensystems bedingt ist. Ist letztere gering, so kann nur eine starke toxische Wirkung zur Geltung kommen, schwache Gifte erfordern eine hohe Empfindlichkeit. Wir müssen demnach, trotz der obendiskutierten Möglichkeit einer weitverbreiteten Toxinbildungsfähigkeit der Ruhrbazillen, an der Meinung festhalten, daß wenn es sich überhaupt um bakterielle Giftsubstanzen handelt, nervöse Störungen bei der Shiga-Ruhr häufiger anzutreffen sein müßten als bei den übrigen Typen. Diese Forderung kann aber — auch auf Grund unserer Beobachtungen — nicht als erfüllt angesehen werden.

Wenn nun diese Tatsache schon gegen die Rolle einer spezifischen Toxinwirkung zu sprechen scheint, noch mehr gilt dies für die Erfahrung, die man bei der *Behandlung* der Ruhr mit *spezifischem Serum* gesammelt hat. Selbst diejenigen Autoren, die die Serumbehandlung noch immer empfehlen (z. B. neuerdings *Loeschke*), sind der Meinung, daß sie von zweifelhaftem Wert ist. In der Tat, wer Gelegenheit hatte, Erfahrungen an einer großen Anzahl schwerer Ruhrfälle zu sammeln, der muß zur Überzeugung kommen, daß von einer spezifischen Wirkung überhaupt nicht gesprochen werden kann. Wenn irgendwo, so sind in den nervös geprägten Fällen der Shiga-Ruhr die Bedingungen für eine spezifische Wirkung gegeben: es steht einer-

seits ein Serum zur Verfügung, das eine experimentell wohl kontrollierbare hohe Neutralisierungsfähigkeit dem neurotrophen Toxin des Erregers gegenüber besitzt, anderseits sind die Veränderungen am Nervensystem — besonders bei frühzeitiger Anwendung — noch sicher reversibel. Unter solchen Umständen dürfte man doch eine Wirkung erwarten müssen, die jener des antitoxischen Streptokokkenserums beim toxischen Scharlach nahesteht. Wir hatten aber im Gegenteil oft den Eindruck, als wenn sich die schweren nervösen Störungen nach der Einspritzung eher verschlimmert hätten.

Die beiden Tatsachen, mangelnde Beziehung zwischen Krankheitsverlauf und Erregerart, sowie fehlende spezifische Wirkung des Serums, mußten berechtigte Zweifel in uns aufkommen lassen, ob die nervösen Störungen tatsächlich durch eine spezifische Exotoxinwirkung bedingt sind. Wir kommen somit zu der zweiten Möglichkeit, daß vielleicht die *Leibessubstanzen* der Ruhrbazillen für die Vergiftungserscheinungen verantwortlich sind. Wir möchten bei der Besprechung derselben gleich auch die dritte Möglichkeit in den Kreis der Betrachtung ziehen, nämlich die, daß es sich überhaupt nicht um Substanzen bakteriellen Ursprungs, sondern um *endogene Produkte* handelt. Wir wollen hier unsere (*Kramár* und *Blazsó*) in dieser Richtung unlängst angestellten Versuche kurz schildern, denn wir glauben, dadurch diese Frage, die für die Therapie eine ausschlaggebende Bedeutung besitzt, der Klärung nähergebracht zu haben.

Wir befaßten uns ursprünglich mit der Störung des Wasserhaushaltes der Ruhrkranken, von der wir auf Grund klinischer Beobachtungen behaupteten, daß sie zentral bedingt sei. Inzwischen wurde von uns die bisher nicht bekannte Tatsache festgestellt, daß die nervös geprägte Ruhr mit arterieller Hypertension einhergeht, die unserer Meinung nach gleichfalls zentrogen bedingt sein mußte. Wir stellten uns nun die Frage, ob es nicht möglich ist, im Liquor solcher Säuglinge Substanzen nachzuweisen, die für diese beiden sehr bezeichnenden Symptome der nervös geprägten Ruhr verantwortlich gemacht werden können. Nach erfolglosen Versuchen an Ratten wählten wir Hunde zum Versuchsobjekt und zwar in der Versuchsanordnung von *H. Marx*. Nach dieser wird die zu prüfende Substanz in die Gehirnkammer von entsprechend vorbereiteten, sog. „diuretischen“ Tie-



ren, bei denen durch fortlaufende und regelmäßige Wasserzufuhr eine gleichmäßige Diurese erzielt wurde, gespritzt und die Wirkung auf die Diurese und Kochsalzkonzentration des Urins, sowie auf den Blutdruck des Tieres verfolgt. Die Methode hat

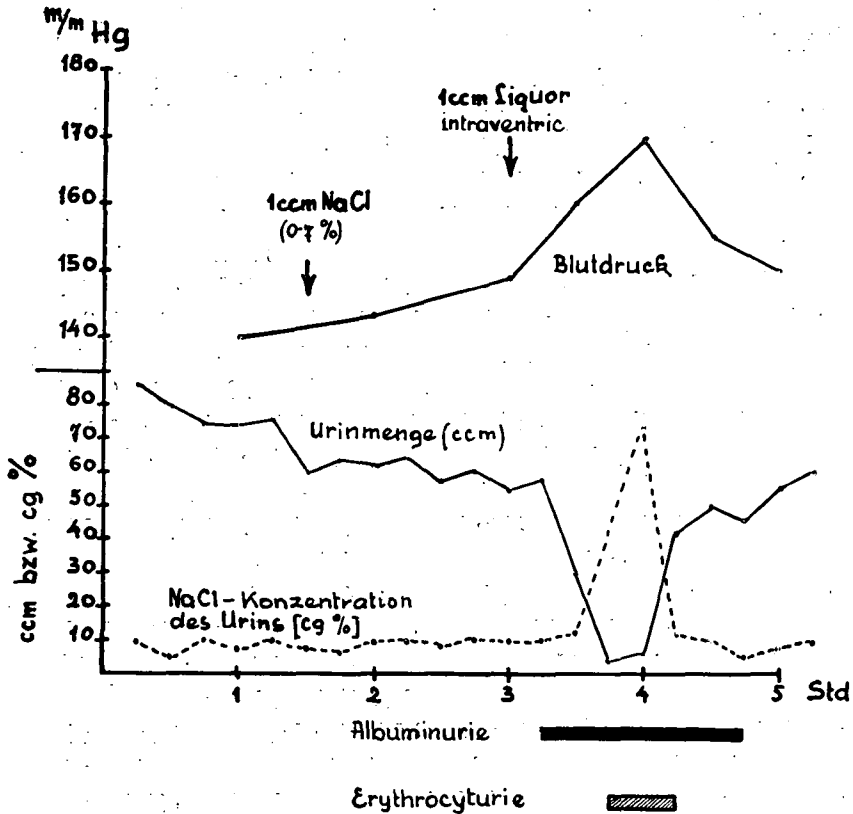


Abb. 2.

sich zur Prüfung der verschiedenen physiologischen und pathologischen Reizwirkungen auf die nervösen Zentren des Wasserhaushaltes und der Blutdruckregelung sehr gut bewährt. Im Falle positiver Reaktion tritt eine Hemmung der Diurese ein mit gleichzeitiger Erhöhung der Kochsalzkonzentration des Urins, und es erscheinen darin Eiweiß, rote Blutkörperchen sowie Zylinder. Gleichzeitig stellt sich eine Blutdruckerhöhung bei den

Hunden ein. Es hat sich nun gezeigt<sup>1</sup>, daß der Liquor der Säuglinge, die nervöse Störungen während der Ruhr aufweisen, in die Gehirnkammer der Hunde gespritzt eine stark positive Reaktion auslöst (Abb. 2), während der Liquor gesunder Säuglinge, sowie auch der von der Krankheit genesenen gänzlich unwirksam ist. Auch Fälle von lokaler oder einfach fieberhafter Form der Ruhr ohne nervöse Störungen und Blutdruckerhöhung gaben negative Reaktion. Es wurde nun nach der Substanz geforscht, der diese merkwürdige Wirkung zuzuschreiben ist. Nachdem es gelungen war eine evtl. Rolle der Milieuwirkung (Veränderungen im Eiweiß- und Zellgehalt, in den Mineralbestandteilen, in der aktuellen Acidität des Liquors) auszuschließen, mußte geklärt werden, ob die fragliche Substanz nicht mit dem Vasopressin identisch ist. Die Frage wurde von verschiedenen Seiten her in Angriff genommen mit dem einheitlichen Ergebnis, daß eine Identität verneint werden muß. Somit blieb nur eine Möglichkeit übrig, daß es sich um eine toxische Substanz handelt. Gewisse Eigenschaften (besonders Unbeständigkeit bei Zimmertemperatur) ließen sich mit einer bakteriellen Natur dieser Substanz nicht vereinbaren, so daß wir zum Schluß kommen mußten, daß sie endogen bedingt ist. Zur Bildung solcher Substanzen bietet sich während der Ruhr im intermediären Stoffwechsel, aber besonders in der Darmwand reichlich Gelegenheit, und sie brauchen nur über die krankhaft erniedrigte Blutliquorschranke hinweg in den Liquor überzugehen oder unmittelbar ins Gehirngewebe einzudringen oder bloß eine Gefäßwirkung auszulösen, um bei entsprechender Empfindlichkeit schwere Störungen hervorzurufen. Dieser Mechanismus steht augenscheinlich nicht vereinzelt da. Wir fanden ähnliche endogen bedingte Substanzen bei der toxischen Pneumonie der Säuglinge, bei schweren Hautverbrennungen sowie bei Verätzung des Mundes und der Speiseröhre infolge Laugenvergiftung, — also überall, wo toxische Zerfallsprodukte im Organismus entstehen. Nun wird es verständlich, daß diese Zustände auch im klinischen Bilde manche Verwandtschaftszüge aufweisen und — wie wir nachweisen konnten — in allen schweren Fällen auch darin übereinstimmen,

---

<sup>1</sup> Einzelheiten der Methodik, sowie der Versuchsergebnisse s. *Kramár und Blazsó, Z. exper. Med.* 104, 221 (1938).

daß sich bei ihnen zentrogene Hypertension und eine ähnliche Störung des Wasserhaushaltes nachweisen läßt wie bei der Ruhr.

Es liegt uns fern, das Problem einseitig zu betrachten, und wir wollen nicht behaupten, daß nun dem Ruhrtoxin, oder den bakteriellen Leibessubstanzen gar keine Rolle mehr in der Pathogenese der toxischen Ruhr zukommt, wir betonen nur auf Grund des oben Dargelegten, daß dies vorderhand nicht nachzuweisen ist, während für die endogene Giftwirkung sich triftige Beweise erbringen lassen.

Wir müssen uns nun der Frage zuwenden: *wie verhält sich der Organismus diesen giftigen Substanzen gegenüber, wie steht es mit ihrer Entgiftung?* Die Frage wurde kürzlich von meinem Assistenten, Herrn Dr. *Blazsó*, wenigstens teilweise beantwortet. Er untersuchte gemeinsam mit Frl. Dr. *Várady* das Blut unserer Säuglinge auf seinen Glutathiongehalt und fand neben geringer Abnahme des Gesamtglutathions eine auffallende Verschiebung zwischen dem oxydierten und reduzierten Anteil desselben: das reduzierte Glutathion war bedeutend verringert, während der oxydierte Anteil relativ zunahm. Es ist nun bekannt, daß dem Glutathion in den Oxydations- und Entgiftungsprozessen des Organismus eine große Rolle zukommt (*Hopkins, Thomas, Lewhartz, Voegtlin, Johnson und Dyer, Waelsch und Weinberger*). Wir wissen auch, daß seine Synthese sich in der Nebennierenrinde vollzieht (*Blanchetier, Binet und Arnaudet*) und daß bei Addisonkranken (*Binet und Weller*) sowie bei epinephrektomierten Tieren (*Rivoire, Blazsó und Várady*) eine ähnliche Veränderung des Blutglutathions nachzuweisen ist, wie wir sie bei den Ruhrkranken gefunden haben. Wir mußten demnach zu dem Schluß kommen: 1. Die Entgiftung dieser toxischen Substanzen erfolgt — wenigstens teilweise — durch das Glutathionsystem. 2. Es besteht berechtigter Verdacht, daß die Nebennierenrinde bei der Ruhr Gefahr läuft, sich zu erschöpfen, umso eher als auch die Möglichkeit nicht auszuschließen ist, daß sie eine Schädigung erleidet.

Daß sich die Nebennieren bei der Ruhr pathologisch verändern können, ist nicht unbekannt. So haben *Remlinger* und *Dumas* sowie *Wirtz* vereinzelt bei Erwachsenen Blutung, *Shinbo* histologische Veränderungen geringeren Grades ebenfalls bei Erwachsenen nachweisen können. Diese Befunde wur-

den aber bisher nur als ein *mögliches* Vorkommnis angesehen, denen gegebenenfalls wohl auch eine klinische Bedeutung (Kollaps, plötzlicher Tod) zukam, ohne aber daß man daraus auf eine regelmäßige Anteilnahme dieses Organs hätte schließen müssen. Und doch sprachen schon gewisse klinische Merkmale (Pigmentierung und Schuppung der Haut, Adynamie in der Rekonvaleszenz), besonders bei den verschleppten Fällen, sehr dafür, daß diese Anteilnahme nicht einmal so selten ist. *Blazsó* hat nun geprüft, ob sich nicht vielleicht auch andere und zwar verlässlichere Kennzeichen der Hypofunktion oder des Ausfalles der Nebennierenrindentätigkeit bei den schweren Fällen nachweisen lassen. Als solche gilt u. a. bekanntlich das charakteristische Verhalten des K<sup>+</sup> und Na<sup>+</sup> im Blute. Die hierauf untersuchten 8 schweren, später tödlich endenden Fälle zeigten ohne Ausnahme beträchtliche Erhöhung des Kalium- und Erniedrigung des Natriumtiters. Unabhängig von diesen Untersuchungen, etwa zu gleicher Zeit, kam *Stenger* bezüglich des Kaliums zum genau gleichen Befunde. Auf unsere Veranlassung hin hat nun Herr *Pottyondy* im Pathol.-anat. Institute unserer Universität<sup>1</sup> die Nebennieren in den erwähnten, sowie in 8 weiteren Fällen einer gründlichen anatomischen Prüfung unterzogen mit dem Ergebnis, daß *in der Rindensubstanz sämtlicher 16 Fälle schwere Veränderungen* (Blutung, hydropische Degeneration, herdförmige Nekrosen, Thrombenbildung) *vorhanden waren*.<sup>2</sup>

Die Schädigung und die Hypofunktion der Rindensubstanz können aber nicht nur eine Erschöpfung der Entgiftungstätigkeit und Störung des Mineral- (und damit Wasser-) stoffwechsels, sowie die bekannten klinischen Symptome zur Folge haben. *Riml* hat uns gezeigt, daß teilweiser Ausfall der Rindenfunktion an sich zur Anhäufung toxischer Substanzen führt, die dann eine weitere Schädigung der Rindensubstanz hervorrufen. Somit kann es zu einem Circulus vitiosus kommen, bei dem es für den Organismus nicht immer leicht zu sein scheint, einen Ausweg zu finden.

*Zusammenfassend* läßt sich also sagen, daß für die schweren Symptome der nervös geprägten Ruhr in erster Linie nicht

<sup>1</sup> Leiter: Prof. J. Baló.

<sup>2</sup> Die Befunde werden von Herrn *Pottyondy* andernorts ausführlich mitgeteilt.

bakterielle, sondern endogen bedingte giftige Substanzen verantwortlich sind. Der Organismus versucht sie unschädlich zu machen und zwar — wie aus der nachgewiesenen starken Belastung zu folgern ist — hauptsächlich durch das Glutathionsystem. Seine Aufgabe wird aber dadurch wesentlich erschwert, daß die giftigen Substanzen imstande sind, die Nebennierenrinde, die Bildungsstätte des Glutathions, zu schädigen. Damit kommt es nicht nur zu einer Störung der Entgiftung der bereits vorhandenen Gifte, sondern auch zu weiterer Giftbildung. Erreicht die Anhäufung dieser Substanzen einen gewissen Grad und gelangen sie, wie nachgewiesen, durch die krankhaft erniedrigte Blutliquorschranke zum Zentralnervensystem, so entfalten sie, bei entsprechender Empfindlichkeit desselben, ihre schädliche Wirkung, und es kommt zu den weiter unten zu besprechenden anatomischen Veränderungen und damit zu den schweren klinischen Symptomen.

Die geschilderte Giftwirkung stellt zweifelsohne das Wesentliche in der Pathogenese der toxischen Ruhr dar, sie schließt jedoch nicht aus, daß auch andere Faktoren darin eine Rolle spielen.

## Zur Therapie der nervös geprägten Ruhr

Daß man bei einer Krankheit, die eine derart hohe Letalität aufweist und die dem Arzte so oft verzweifelte Situationen erleben läßt, alles versucht hatte, was immer auch zur Behandlung empfohlen wurde, braucht wohl nicht besonders betont zu werden. Wir wollen zuerst diese früheren Erfahrungen kurz zusammenfassen und erst dann zeigen, welche Wandlungen unsere Therapie seit dem letzten Jahr, eben unter dem Einfluß der obengeschilderten neuen Erkenntnisse über die Pathologie dieser Krankheit, erfahren hat.

Die richtige *Ernährung* war natürlich immer eine Grundbedingung. — Richtig heißt hier, eine Nahrungsmenge verabfolgen, die der jeweiligen Leistungsfähigkeit des Stoffwechsels gerecht wird, bei der also der Kranke nicht geschädigt wird, aber auch nicht unnötig hungert. Dieser Forderung zu entsprechen war aber leider oft sehr schwer, manchmal gar unmöglich. Besonders bei jungen Säuglingen erlebt man, daß die schwere Krankheit die intermediäre Nahrungstoleranz derart erniedrigt, daß eine noch so vorsichtige Erhöhung der Nahrungsmengen mit sofortiger Verschlimmerung der toxischen Symptome beantwortet wird. Ist die noch verträgliche Nahrungsmenge kalorisch zur Erhaltung unzureichend und bessert sich der Ruhrprozeß und somit die Toleranz binnen absehbarer Zeit nicht, so muß der Säugling, wenn er der schweren Infektion selbst nicht erliegt, an Nahrungsmangel zugrunde gehen. Dies sind die verschleppten Mischformen des toxischen Typs, die die Ernährung am meisten erschweren und die Unzulänglichkeit der bisherigen Behandlungsweise immer wieder überzeugend beweisen. Es kommt nicht einmal so sehr auf die Art der Schonungsnahrung an, denn mit Molke und Buttermilch oder

Mandelmilch nach *Moll*, die sich in der Behandlung der schweren Ruhr sonst so ausgezeichnet bewähren, hat man die gleichen schlechten Erfahrungen wie mit voller oder entfetteter Brustmilch. Wir versuchten in verzweifelten Fällen sogar eine Ernährung mit menschlichem Plasma — ohne Erfolg. Die Leistungsfähigkeit unserer neuen Behandlungsweise konnte — wie wir weiter unten sehen werden — eben an diesen verschleppten Mischformen des toxischen Typs — neben den überstürzten Fällen am schönsten gezeigt werden.

Wenn wir von diesen Mischformen des toxischen Typs absehen, so gestaltete sich die Ernährung bei den übrigen Typen auch früher schon viel einfacher. Wir gingen gewöhnlich in folgender Weise vor. 24–32 Stunden Teepause um einen alimentären Faktor sicher auszuschalten, dann Frauenmilch wie bei der Intoxikationsbehandlung. Älteren Säuglingen wird gleichzeitig, ebenfalls in steigenden Mengen, 10%-iger Reisschleim nach *Bessau* verabreicht. Rasche Erhöhung der Nahrungsmengen bis zum Erhaltungsquotient. Ist die Toleranz nun auch weiterhin gut, so geht man bald auf reine Mandelmilch, dann auf Mandelmilchmolkenmischung + Reisschleim über. Bei den leichteren Fällen wird die Ernährung gleich mit letzterer begonnen.

Eine Schwierigkeit ergab sich manchmal durch das negativistische Verhalten unserer Kranken bei der Nahrungsaufnahme. Manche mußten Wochen hindurch mit der Nasensonde gefüttert werden. Bei einem gut geschulten Pflegepersonal bedeutet das an sich noch kein Problem, die Schwierigkeit liegt eher darin, daß man zu entscheiden hat, ob es sich tatsächlich um einen echten Negativismus handelt und nicht vielleicht um eine instinktive Abwehr gegen Nahrungsaufnahme infolge Toleranzüberschreitung. Gewisse Schwierigkeiten entstehen natürlich auch dadurch, daß man bei der langanhaltenden künstlichen Fütterung, bei der ja ein wichtiger Wegweiser, die Beurteilung des Appetits, fehlt, leichter Fehler in der Dosierung der Nahrung begehen kann. Sorgfältigste Pflege, ständige Überwachung des Kindes und Erfahrung des Arztes können aber wohl über diese Schwierigkeiten hinweghelfen.

Nun zur zweiten Aufgabe: *Bekämpfung bzw. Verhütung der Wasserverarmung*. Hier wurde eine Zeitlang ein gutge-

meinter Mißbrauch mit den Traubenzuckerinfusionen getrieben. Man erblickte einen großen Vorteil darin, daß neben dem Wasser gleichzeitig eine wertvolle und leicht verwendbare Brennstoffsubstanz zugeführt wird, die dabei noch Herz und Kreislauf günstig beeinflussen, in hypertonischer Lösung intravenös verabreicht das Gehirnödem entwässern, mit Insulin der Leberverfettung entgegenwirken und somit die Entgiftungsfunktion des Organs unterstützen sollte. Daß diese Infusionen die *toxischen Symptome* irgendwie beeinflußt hätten, haben wir leider nie gesehen, auch eine günstige Wirkung auf den Allgemeinzustand war nicht zu bemerken. Wurde die Traubenzuckerlösung ihrer vermutlichen Vorteile wegen der Kochsalz-, oder Ringerlösung vorgezogen, so daß man die letzteren gar nicht oder nicht in ausreichender Menge verabreichte, so kam es eher zu einer *Verschlimmerung* des Zustandes. Diesen ungünstigen Einfluß wollten wir zunächst nur mit der bekannten Kochsalz-Traubenzucker-Konkurrenz (*Stehle* und *Bourne*) erklären, daß nämlich bei reichlicher Zuckerzufuhr eine erhöhte Ausschwemmung von Kochsalz und anderen Natriumsalzen eintritt. Eine richtige Beurteilung erfährt diese Tatsache aber erst durch die Erkenntnis des Nebennierenrindenausfalles bei Ruhrkranken (s. o.).

Man hat auch manches von der *Blutüberleitung* erwartet. Wir selbst machten davon eine Zeitlang ausgiebigen Gebrauch, nachdem wir uns aber von einer Wirkung auf den toxischen Zustand nicht überzeugen konnten, ja sogar ab und zu die Vergiftungserscheinungen unmittelbar nach der Transfusion sich verschlimmern sahen, wurde sie sehr eingeschränkt, d. h. nur mehr auf bestimmte Veranlassung hin gegeben. Beim Auftreten von lebensbedrohenden Komplikationen wie Hauteiterung, Otitis, Mastoiditis, Pyelocystitis, Stomatitis oder, wenn die Grundkrankheit sich sehr in die Länge zieht und sich Anämie einstellt, die wiederum Anlaß zu sekundären Komplikationen gibt, leistet die Transfusion wohl vorzügliche Dienste. In der Bekämpfung der Vergiftungserscheinungen, bei der schweren Beteiligung des Nervensystems jedoch versagt sie vollkommen.

Nachdem *W. Ercklentz* und *B. W. Ercklentz* sowie *Rigler*, das *Torantil* in die Therapie der allergisch-toxischen Erkrankungen eingeführt hatten, erprobte es *Tiling* auch bei den Säug-



lingstoxikosen, eine günstige und andauernde Wirkung hat er aber nur bei den rein enteralen Toxikosen erzielen können, was er damit zu erklären sucht, daß bei der parenteralen Intoxikation derart große Mengen von Histaminsubstanzen entstehen, daß ihr Abbau durch die Histaminase des Torantils nicht mehr möglich ist. Diese Tatsache sowie der Umstand, daß die im Liquor unserer Säuglinge gefundene toxische Substanz nicht mit Histamin identifiziert werden konnte, ließen von diesem Präparat bei der Ruhr von vornherein nicht viel erwarten. Wir glaubten jedoch, auch auf diese Behandlungsmöglichkeit nicht verzichten zu dürfen und verabreichten es in der von *Tiling* angegebenen Dosierung bei 5 Kranken mehrere Tage hindurch — ohne den geringsten Erfolg.

Wir beschäftigen uns absichtlich eingehend mit der bisher üblichen Behandlung der schweren Ruhr, um zu zeigen, daß wir alles mögliche versucht haben, und die Tatsache, daß trotzdem die hohe Sterbeziffer der nervös geprägten Ruhr nicht herabzusetzen war, beweist die Unzulänglichkeit der bisherigen Behandlungsweisen. Nach tastenden Versuchen in der vorletzten Epidemie (1938) glauben wir nun auf Grund der Erfahrung des letzten Jahres behaupten zu dürfen, daß unsere neuerdings ausgearbeitete Therapie bedeutend aussichtsreicher ist. Sie baut sich auf klinische Erfahrungen, experimentelle Versuche und Überlegungen, die wir oben bei der Besprechung der Pathogenese dargelegt haben, auf. Die Realisierung der Grundsätze unserer neuen therapeutischen Maßnahmen verdanken wir in erster Linie Herrn Dr. *Blazsó*, dem Leiter der Infektionsabteilung der Kinderklinik.

Die Richtlinien dieser *zielbewußten Therapie* müssen auf Grund des oben Ausgeführten folgende sein:

1. Die im Darmlumen bzw. in der Darmwand gebildeten giftigen Substanzen sollen möglichst an Ort und Stelle gebunden werden, bevor sie noch zur Resorption gelangen.

2. Die schon resorbierten oder infolge der Nebennierenrindenhypofunktion intermediär gebildeten bzw. angehäuften Produkte sind zu entgiften.

3. Der Organismus muß in seinem Entgiftungsbestreben weitgehend unterstützt werden, der geschädigten Entgiftungsfunktion (Rindenssubstanz!) ist entgegenzuwirken.

4. Der Wasserverlust ist zu decken, die erschöpften Na-, Cl- und  $\text{HCO}_3$ -Vorräte sind zu ergänzen.

5. Es ist schließlich für richtige Ernährung und Verhütung von Komplikationen zu sorgen.

*Ad 1.* Es ist bekannt, daß in der Therapie der Verbrennung neuerdings bedeutende Fortschritte gemacht worden sind. Behandelt man die Brandwunden mit 2–10% Tanninlösung in Form von Sprays, so wird eine wahre Gerbung der verbrannten Hautpartien und damit eine Fixierung der giftigen Zerfallsprodukte und Verhinderung ihrer Resorption erzielt. Wie aus einer englischen statistischen Zusammenstellung hervorgeht, ist die Letalität seit Einführung dieses Behandlungsverfahrens von 30% auf etwa 3% gesunken (*Mitchiner*). Auf Grund dieser Analogie hat nun in unserer Kinderklinik Dr. *Blazsó* versucht die Konzentration der zur Darmspülung verwendeten Tanninlösung zu erhöhen und fand, daß selbst 5%-ige Lösungen ohne Nachteil vertragen werden. In einigen Fällen, wo die Spülungen kurz vor dem Tode vorgenommen wurden, stellte sich bei der Obduktion heraus, daß jene Partien der Schleimhaut, die mit der Lösung in Berührung kamen, im Gegensatz zu den umgebenden bedeutend weniger hyperämisch und die Oberfläche der Erosionen und Geschwüre gegerbt waren. Wir machen seitdem von diesen Darmspülungen bei jedem schweren Fall Gebrauch und zwar verwenden wir sie 1–2 mal täglich, solange die stürmischen Darmerscheinungen, sowie die toxischen Symptome nicht nachlassen. Es muß natürlich dafür gesorgt werden, daß sich die Lösung im Darms möglichst gleichmäßig verteilt, wir führen zu diesem Zwecke eine dünne Sonde wenigstens bis zur Flexura lienalis vorsichtig ein und lassen 100–150 ccm körperwarmer Lösung in rechter Seitenlage langsam einfließen. In dieser Weise gelangt die Lösung — wie die Röntgenkontrolle zeigte — bis zum Blinddarm und ihre Wirkung kommt bei wiederholter Spülung allmählich auf der ganzen Schleimhautoberfläche des Dick- und Mastdarmes zur Entfaltung.

*Ad 2.* In unserem Bestreben, die bereits gebildeten giftigen Substanzen zu entgiften, war der Befund von *Blazsó* und *Várady* ausschlaggebend, daß der ruhrkranke Organismus in seiner Entgiftungsfunktion mittels des Glutathionsystems stark in

Anspruch genommen ist und manchmal vielleicht auch Gefahr läuft, sich zu erschöpfen. Es wurde also reines Glutathion, bzw. Detoxin, das neben Glutathion noch andere organische Schwefelverbindungen enthält, intravenös verabreicht und zwar je nach dem Zustand 1–2mal täglich 30–50 mg Glutathion bzw. 2–5 ccm Detoxin in wenig physiologischer Kochsalzlösung gelöst bzw. damit verdünnt.<sup>1</sup>

*Ad 3.* In unserem Bestreben, den Organismus selbst zur Höchstleistung seiner Entgiftungstätigkeit zu veranlassen, mußte die oben besprochene Tatsache berücksichtigt werden, daß bei den schweren Ruhrkranken eine Störung der Nebennierenrindentätigkeit besteht. Es war nun naheliegend einen Versuch mit Rindenhormon zu machen. Nach den sehr ermutigenden Ergebnissen der ersten tastenden Versuche im Jahre 1938 wurde es im laufenden Jahre schon bei allen schweren Fällen regelmäßig verwendet. Es wurde das Rindenhormon in der Form von Cortigen (Richter) und Cortin (Organon) in einer Menge von 1 ccm (1 ccm Cortin = 50 g des frischen Organs, 1 ccm Cortigen = 4 corticodynamische Einheiten) intramuskulär zunächst 3–4mal täglich, dann beim Nachlassen der schweren Symptome bis zu ihrem Schwund 2mal, schließlich einmal täglich gegeben.<sup>2</sup>

*Ad 4.* Die neuen Erkenntnisse, die im Abschnitt über Pathogenese besprochen wurden, haben uns auch die richtige Form der parenteralen Wasserzufuhr gezeigt. Der schwer ruhrkranke Organismus ist infolge der Rindendysfunktion verarmt an Na- und Cl-Ionen. Sie müssen ersetzt werden. Die beste Form der Ersetzung ist die physiologische Kochsalzlösung. Auf Ringerlösung haben wir wegen ihres K-Gehaltes verzichtet, da es nicht angezeigt erschien, den bereits pathologisch erhöhten Kaliumbestand des Körpers durch weitere Zufuhr zu heben. Die parenteralen Zuckerinfusionen haben wir meistens ganz aufgegeben; waren sie zur Unterstützung des Herzens ab und zu doch

<sup>1</sup> Es kamen reines Glutathion der Firma *Wander* (Budapest) und das Detoxin-präparat der Firma *Wülfing* (Berlin) zur Verwendung. — Wir danken diesen Firmen bestens für die freundliche Überlassung dieser Präparate.

<sup>2</sup> Wir möchten den Firmen *Richter* (Budapest) und *Organon* (Holland) für die Bereitwilligkeit, mit welcher sie die in den letzten 2 Jahren nötigen reichlichen Mengen ihrer Präparate zur Verfügung stellten, unseren besten Dank aussprechen.

erwünscht, so wurde gleichzeitig für reichliche Zufuhr von Kochsalz Sorge getragen. *Einseitige Zuckerzufuhr ist tunlichst zu vermeiden, da sie durch Ausschwemmung von Natriumsalzen aus dem daran bereits verarmten Organismus großen Schaden stiften kann.*

Es ist bekannt, daß bei der schweren Ruhr infolge der Natriumverluste, aber auch durch Anhäufung von organischen Säuren, die bei der fehlerhaften Oxydation entstehen, eine Acidose vorhanden ist. Es ist deshalb ratsam, wenigstens bis zum Nachlassen der schwersten Symptome auch alkalische Valenzen in Form von  $\text{NaHCO}_3$  einzuführen. Wir gaben meistens täglich zwei intravenöse Infusionen von 30–50 ccm physiologischer Kochsalzlösung mit 10 ccm 8%-igem  $\text{NaHCO}_3$  und benützten gleich die Gelegenheit zur Einverleibung der nötigen Glutathionmengen.

*Ad 5.* In Bezug auf die Ernährung hat alles, was wir oben dargelegt haben, auch jetzt nach Einführung der neuen therapeutischen Maßnahmen volle Geltung. Ein Unterschied besteht nur darin, daß man jetzt nicht mehr so leicht Gefahr läuft, den ruhrbedingten toxischen Zustand durch Unvorsichtigkeit in der Ernährung noch alimentär zu erschweren. Wir machten nämlich die Erfahrung,<sup>1</sup> daß Glutathion die stark gesunkene intermediäre Toleranz bei der schweren Dekomposition zu heben imstande ist. Mit diesem Befund ist die Tatsache zu erklären, daß seit Einführung der neuen Therapie oft auch diejenigen verzweifelten Fälle des gemischten toxischen Typs zu retten waren, die wir oben als unernährbar bezeichneten.

In der Verhütung ernsterer Komplikationen leistet neben der sorgfältigsten Pflege — wie oben schon dargelegt — die Blutüberleitung vorzügliche Dienste. Wir geben wiederholten kleinen (20–50 ccm) Transfusionen den Vorzug und machen von ihnen sofort Gebrauch, sobald die ersten Zeichen einer beginnenden Komplikation offenkundig werden. Die Hauteiterung, Pyelocystitis, Stomatitis, Mittelohrentzündung haben in dieser Weise viel von ihren Gefahren für den Ruhrkranken verloren. Nur die Pneumonie gilt auch weiterhin als die gefährlichste Komplikation, obwohl die gelegentlich der letzten Epi-

<sup>1</sup> Dr. Blazsó wird darüber andernorts ausführlich berichten.

demie bereits viel gebrauchte Sulfapyridin-Behandlung auch bei diesen sekundären Pneumonien Vorzügliches leistet.

Wir wollen nun die Richtlinien der in unserer Klinik eingeführten Behandlung kurz zusammenfassen. Abführmittel, 24 St. Teepause, die bei Verdacht auf Vorhandensein eines alimentären Faktors höchstens bis 32 Stunden verlängert werden darf. Vorsichtige Ernährung mit Brustmilch, bei älteren Säuglingen und Kindern, sowie bei leichter Erkrankung mit Mandelmilch. In den ersten Tagen zweimal täglich hohe Einläufe mit 5% Tanninlösung. Zweimal, in sehr schweren Fällen dreimal täglich 30–50 mg Glutathion mit 30–50 ccm physiologischer Kochsalzlösung und 10 ccm 8%  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung intravenös. Wenn Exsikkation besteht, wird die Menge der Kochsalzlösung entsprechend erhöht. 2–3-mal täglich 2–5 ccm Nebennierenrindenhormon intramuskulär.

Die kritische Prüfung der Heilerfolge dieser Maßnahmen kann zweckmäßig auf zwei Wegen vorgenommen werden, durch sorgfältige Beobachtung der Einzelfälle und durch statistische Belege.

Die Beurteilung im Einzelfalle ist für einen, der die jährlich wiederkehrende Ruhrepidemien am selben Ort seit langem zu beobachten Gelegenheit hatte, gar nicht schwer. Es ist uns leider zu gut bekannt, wo die Grenzen für die Leistungsfähigkeit der früheren Therapie gesteckt waren, und wir sind nun überzeugt, daß es uns gelang diese Grenzen durch die obenbesprochenen Maßnahmen bedeutend weiter hinauszuschieben. In den Fällen, bei denen die nervösen Symptome sehr im Vordergrunde standen, zeigte sich die Wirkung am auffallendsten zunächst an diesen und zwar manchmal in ganz verblüffender Weise. Tagelang bestehende schwere Störung des Bewußtseins, die weder alimentär, noch anderswie (z. B. durch Torantil) zu beeinflussen war, klärte sich in 24–48 Stunden, Reizzustände beruhigten sich, das schwere Erbrechen sistierte, kurz, es stellte sich eine Besserung des toxischen Bildes mit einer Schnelligkeit und in einer Weise ein, die bisher durchaus ungewohnt war. Waren die Symptome des Nervensystems nicht sehr auffallend, so konnte die Wirkung am besten an dem Verhalten der Haut verfolgt werden: die Teigigkeit ließ in 24 Stunden zusehends nach und verschwand mit gleichzeitiger Besserung

des Allgemeinzustandes in einigen Tagen. Hand in Hand damit behob sich auch die Störung des Wasserhaushaltes, wie dies aus dem Verhalten des Körpergewichtes, der Nierentätigkeit und aus der weiteren Besserung des Hautturgors zu erkennen war. Ganz merkwürdig verhielten sich in gewissen Fällen die Stühle. Wir sahen oft mit Erstaunen, daß die zunächst sehr zahlreichen (8—12) Entleerungen am 2. oder 3. Tag der Behandlung plötzlich auf 3—4 fielen und gleichzeitig auch ihre Beschaffenheit besser wurde. Diese Veränderung konnte jedoch, wie erwähnt, nur in gewissen Fällen verzeichnet werden, bei anderen war sie trotz genau gleicher Behandlung nicht wahrzunehmen. Es stellte sich bald heraus, daß es sich hier wahrscheinlich um eine Wirkung des Rindenhormons handelt. Es ist bekannt, daß Tiere, deren Nebennieren beiderseits entfernt wurden, oft schwere, manchmal blutige Durchfälle bekommen, die, wie die Obduktionsbefunde beweisen, von einer Kongestion und Geschwürsbildung im Magendarmkanal hervorgerufen werden (*Rogoff und Stewart*). Wir wissen auch, daß Addisonkranke oft zu Darmstörungen neigen. Nach *Marañon, Sala und Arguelles* waren z. B. unter 168 Addisonkranken nur 11% frei von Magen-Darmstörungen und 26.3% hatten Durchfall. Somit wäre mit Recht anzunehmen, daß die Darmsymptome in gewissen Ruhrfällen — bei denen es eben zu stärkerer Nebennierenrindenschädigung kommt — von komplexer Natur sind, indem die eigentlichen Ruhrsytome durch die Rindendysfunktion weiter erschwert werden. So ist es aber auch verständlich, daß die Behebung dieser Dysfunktion die Darmsymptome durch Ausschaltung ihres rindenbedingten Anteiles günstig einflußt.

Mit Hilfe der neuen Behandlungsmaßnahmen gelang es uns, das Krankheitsbild der schweren Ruhr derart günstig zu gestalten, daß am Anfang stets daran gedacht werden mußte, daß der Darmprozeß mit dem Gesamtzustand nicht Schritt halten kann und dementsprechend sich oft auf einer rückwärtigeren Heilungsstufe befindet, als man auf Grund des Gesamtbildes erwarten könnte. Wurde dieser Umstand außer Acht gelassen und eine Änderung in der Diät vorgenommen, die wohl dem Gesamtzustand des Kindes, nicht aber seiner Darmtoleranz entsprach, so lief man leicht Gefahr eine Rezidive zu bekommen.

Diese Beobachtung zeigt, daß durch unsere Maßnahmen eine ungewöhnlich schnelle günstige Wendung im Gesamtzustande unserer schweren Ruhrkranken erzielt wird — der Darmprozeß selbst aber unbeeinflußt bleibt und den gewohnten Verlauf zeigt. Daß dem so ist, zeigt auch jene Beobachtung, daß ein Subacut-, oder Chronischwerden des Darmprozeßes, bei entsprechender Neigung auch durch diese Maßnahmen nicht mit Sicherheit verhindert werden kann.

Wir wollen nun sehen, von welcher Auswirkung die geschilderte Therapie auf die Sterbeziffer unserer Ruhrkranken während der letzten Epidemie war.

Es wurden im Jahre 1939 insgesamt 111 Ruhrkranke in der Klinik behandelt. Sie sind laut den eingangs skizzierten Prinzipien folgenderweise zu gruppieren:

Lokale Dysenterie	60 Fälle
Fieberhafte Dysenterie	20 „
Ruhr mit Beteiligung des Nervensystems (nervös geprägte Ruhr)	25 „
Ruhr mit schweren Komplikationen, (hauptsächlich septische Ruhr)	6 „
Zusammen	111 „

Die Epidemie war eine recht schwere, was schon darin zum Ausdruck kam, daß die Zahl der nervös geprägten Fälle auffallend hoch war. Es wurde uns somit reichlich Gelegenheit geboten, von der neueingeführten Therapie Gebrauch zu machen. Natürlich wurde die neue Behandlung — schon aus materiellen Gründen — nicht bei jedem Ruhrkranken wahllos verwendet. Für angezeigt hielten wir sie

1. wenn bei der Aufnahme bereits ausgesprochene Zeichen der Beteiligung des Nervensystems vorhanden waren,
2. wenn solche Symptome trotz der allgemeinüblichen Behandlung bei einem Kranken aufzutreten begannen, den wir bis dahin zum „fieberhaften“ oder „einfach lokalen Typ“ gezählt hatten,
3. wenn die an sich leichtere Ruhr mit anderen Krankheiten (Pneumonie, Otitis, Furunkulose) kompliziert war und schließlich,
4. wenn die Ruhr bei atrophischen Säuglingen oder bei Frühgeburten auftrat.

Wir hielten, von vereinzelten Ausnahmen<sup>1</sup> abgesehen, an dieser Indikation fest, da es uns auf Grund der Einzelbeobachtungen als nicht zulässig erschien, schwere Kranke einer Kontrollgruppe zuliebe von dieser Heilungsmöglichkeit, die durch die Entgiftungstherapie geboten wurde, auszuschließen. Das höchste, was wir glaubten, uns erlauben zu dürfen, war, daß wir bei der unter 2 angeführten Indikation öfter mit der entgiftenden Behandlung einige Tage warteten, um zu sehen, ob sich die allmählich in Erscheinung tretenden toxischen Symptome am nächsten oder übernächsten Tag tatsächlich verschlimmerten oder zur spontanen Besserung neigten. Wir bedienten uns dann meistens dieser Gelegenheit zur Prüfung der vermuteten entgiftenden Wirkung des Torantils und leiteten unsere Therapie erst ein, wenn die weitere Verschlimmerung der Vergiftungssymptome eine Zögerung nicht mehr zuließ.

Die Glutathion-Rindenhormonbehandlung wurde insgesamt bei 37 Fällen durchgeführt. Die Dauer der Behandlung betrug durchschnittlich 9 Tage. 7mal wurde Glutathion allein versucht, einmal nur Rindenhormon.

Nun zu den statistischen Belegen. Von den 25 nervös geprägten Ruhrfällen verloren wir 5. Um ein klares Bild zu bieten, lassen wir einen kurzen Auszug aus den Krankengeschichten folgen.

(28) Der 14 Mon. alte *S. B.* wurde am 24. VIII. 1939 nach 6 tägigem Kranksein in ultimis in die Klinik eingeliefert. Es bestand vollkommene Bewußtlosigkeit, Areflexie und periodische Atmung. Temp. 40.4°. Trotz der sofort eingeleiteten Behandlung Exitus 5 St. nach der Aufnahme. Obduktionsbefund: Colitis ulcerosa pseudomembranacea. Degeneratio adiposa hepatis. Degeneratio parenchymatosa myocardii et renum.

(29) *L. J.*, 18 Tage alte, künstlich ernährte Frühgeburt, ist schon 2 Tage krank gewesen, als sie am 3. VI. mit einem Gewicht von 2000 g in die Klinik aufgenommen wurde. Typische Stühle. Unsere Diagnose war: toxischer Typ der nervös geprägten Ruhr. Auf energische Behandlung schnelle Besserung des Allgemeinzustandes und bald auch der Stühle. Etwa nach 3 Wochen wog der Säugling bereits 2400 g und entleerte täglich 2–3 Stühle, ab und zu aber auch nur einen. Am 4. VIII. traten plötzlich und ohne wahrnehmbare Veranlassung (Brustmilchernährung, keine Erhöhung der Trinkmengen, keine parenterale Erkrankung) Bewußtlosigkeit, Erbrechen, Darmparese und schwere Kreislaufstörung auf und noch am selben Tage erfolgte trotz aller unserer Bemühungen der Tod. Obduktionsbefund: Dysenteria follicularis ohne

<sup>1</sup> So oft wir aber mit der Einleitung der Entgiftungstherapie aus irgend einem Grunde zögerten, mußten wir es bereuen.



anderweitige Veränderungen. Das Gehirn wurde leider nicht untersucht.

(30) *J. T.*, 1 Mon. alter, künstlich ernährter Atrophiker (2400 g), erkrankte am 6. VIII. und bot bei der Aufnahme am 11. VIII. zuerst den Eindruck einer lokalen Erkrankung. Bald trat aber Mattigkeit auf, und die Haut begann sich teigig anzufühlen. Auf die Entgiftungsbehandlung hin erfolgte merklliche Besserung, auch die Stühle wurden binnen einer Woche fast normal. Zwischen 22.—26. VIII. machte er eine paravertebrale Pneumonie durch. Alles schien schon in Ordnung zu sein, als das Kind am 29. VIII. plötzlich einen Kollaps bekam und starb. Obduktionsbefund: Dysenteria ulceromembranosa. Degeneratio adiposoparenchymatosa hepatis renumque.

(31) *M. U.*, 6 Mon. alt. Seit einer Woche krank. Aufnahme am 11. VII. 1939 in sehr schwerem Zustande: getrübbtes Bewußtsein, auffallende Hypertonie und Hyporeflexie, tonischer Halsreflex, teigige Haut. Temp: 39.6°. Lumbalpunktion: gesteigerter Druck, Pandy-Probe schwach positiv, Zellgehalt:  $\frac{12}{3}$ . Das Kind bot uns also das Bild der Encephalopathie. Es wurden Glutathion 2mal, Rindenhormon 3mal täglich verabfolgt, worauf schon am nächsten Tag eine auffallende Besserung zu vermerken war: das Kind blickt mit klaren Sinnen umher, weint kräftig und trinkt gut. Temp: 37.9°. 11 eitrige Stühle. Die Ernährung wird vorsichtig mit Brustmilch begonnen. 13. VII. Weitere Besserung des Zustandes, nur mehr 5 Stühle. 14. VII. Fröhlich Morgens stellte sich plötzlich eine schwere Kreislaufstörung ein, die noch zu überwinden war, das Kind wurde aber nachher sehr apathisch, bekam am Nachmittag Krämpfe und erlag bald nachher. Obduktionsbefund: Dysenteria follicularis. Degeneratio adiposa hepatis. *Adenoma suprarenale l. d.*

(32) *P. U.*, 5 Mon. alt. Aufnahme am 15. VIII., nachdem die Ruhr bereits eine Woche bestand. Gewicht 3900 g. Eine Beteiligung des Nervensystems schien zunächst nur angedeutet zu sein (gesteigerte Reflexe, teigige Haut), so daß wir uns auf eine lokale Behandlung mit Tanninspülung beschränkten. Die Ernährung wurde mit Mandelmilchmolkenmischung + 10% Reisschleim in vorsichtig steigenden Mengen eingeleitet. Am 17. VIII. war das Kind schon fieberfrei, auch die Stühle besserten sich zusehends, als aber der Erhaltungsquotient erreicht wurde, kam es zu einem Rückfall. Darauf wurde zunächst nur Glutathion-Kochsalz- $\text{NaHCO}_3$  zugeführt und erst nach einer Woche, am 29. VIII. als der Zustand des Kindes nach anfänglicher Erleichterung keine Tendenz zur weiteren Besserung zeigen wollte, entschlossen wir uns zur regelrechten Entgiftungstherapie. Nun regelten sich die Stühle binnen einiger Tage, am 2. IX. wurde nur mehr ein Stuhl entleert, so daß die Behandlung ausgesetzt werden konnte. Dann traten aber am 3. IX. unerwartet Nystagmus und Schielen auf und der Tod erfolgte noch am selben Tage infolge Versagens des Herzkreislaufsystems. Obduktionsbefund: Colitis et proctitis follicularis ulcerosa subacuta. Degeneratio parenchymatosa myocardi et renum. Degeneratio adiposo-parenchymatosa hepatis. Hyperaemia leptomeningum. Atrophia.

Beim Überblicken der 5 Todesfälle könnte folgendes erwogen werden. Fall 28 stellte zweifellos eine extrem schwere Erkrankung dar. Wir bekamen das Kind in einem derart fort-

geschrittenen Stadium zu Gesicht, daß es einfach an der Zeit fehlte, in der unsere Entgiftungstherapie ihre Wirkung hätte entfalten können. Fall 29 war eine Frühgeburt, deren geringes Alter und niedriges Gewicht (2000 g!) an sich schon die fatale Gestaltung der Krankheit verständlich machen. Sie konnte jedoch zu Beginn der Erkrankung im Alter von 18 Tagen aus einem schweren toxischen Zustand gerettet werden und befand sich eigentlich in der Rekonvaleszenz als es etwa nach 3 Wochen erneut zu schwersten zerebralen Störungen kam. Die Stühle vermehrten sich zwar etwas im Anschluß an den schweren Zustand, man hatte jedoch den Eindruck, daß es sich nicht um ein Rezidiv handelte und die Vermehrung der Stühle eher eine Folge als Ursache des schweren Zustandes waren. Dies alles spräche mehr im Sinne einer parainfektösen Encephalitis mit überstürztem Verlauf. Beweisen können wir diese Vermutung nicht, da das Gehirn leider nicht untersucht wurde.

Fall 30 war ein junger Atrophiker (1 Mon., 2400 g), der das akute Stadium der Krankheit bereits hinter sich hatte, dann eine Pneumonie überwand und in der Rekonvaleszenz der letzten Krankheit plötzlich verendete. Er starb nicht in einem toxischen Zustand, sondern sein Tod erinnerte uns eher an den der Atrophiker. — Beim Fall 31 trat der Tod ebenfalls ganz unerwartet und erst dann ein, als das Vergiftungsbild schon vorbei war. Daß das Nebennierenadenom an dieser ungünstigen Wendung mitbeteiligt war, scheint uns auf Grund des oben (S. 63) Dargelegten sehr naheliegend.

Der Zustand des Kindes *P. M.* (Fall 32) wurde von uns leider schon bei der Aufnahme nicht richtig beurteilt. Er war schwerer, als es den Anschein hatte. Als sich nun eine merkliche Verschlimmerung in diesem Zustande einstellte, wurde zuerst eine inkomplette Behandlung (ohne Rindenhormon) eingeleitet und dieselbe erst nachträglich und allem Anschein nach zu spät ergänzt. Trotzdem war zunächst eine sehr gute Reaktion festzustellen, die jedoch leider nicht von Dauer war. Einen weiteren Fehler begingen wir damit, daß die Mandelmilchmolkenmischung etwas länger beibehalten wurde, als zu wünschen war.

Wir sehen aus diesen Erwägungen, daß unsere Verluste nicht alle und nicht ohne weiteres unserer Behandlung zur

Last gelegt werden können. Wir stellen dies nur fest, wollen aber daraus keine weitere Schlüsse in Bezug auf die Letalitätsstatistik ziehen.

Es wurden, wie oben dargelegt, in den Jahren 1933–38 insgesamt 143 Kranke mit nervös geprägter Ruhr behandelt. Die Sterblichkeit betrug 66.4%. Eine Gegenüberstellung mit den entsprechenden Ziffern des Jahres 1939 (25 Fälle, Letalität 20%) ist nun sehr ermutigend. Allerdings wäre hier die Frage berechtigt, ob die Gruppe der „nervös geprägten Ruhr“ nicht eine gutgemeinte Vergrößerung bei der Beurteilung der einzelnen Fälle dadurch erfuhr, daß infolge der besonders hierauf gerichteten Aufmerksamkeit auch solche Fälle als „nervös geprägt“ betrachtet wurden, die in den früheren Jahren vielleicht noch nicht als solche gegolten hätten. Um eine in dieser Weise ev. entstandene Verschiebung der Statistik (relative Herabminderung der auf diese Gruppe fallenden Letalitätsziffer) zu vermeiden, wurde strengste Kritik bei der Gruppierung unserer Kranken geübt, und alle die Fälle, bei denen die Beteiligung des Nervensystems nur angedeutet war, aus dieser Gruppe prinzipiell ausgeschaltet.

Man könnte des weiteren vielleicht einwenden, daß es nicht angängig ist, Mittelwerte von 6 Jahren mit dem Ergebnis eines einzigen Jahres zu vergleichen, weil die Spontanschwan-  
kungen der einzelnen Epidemien in dieser Weise unberücksichtigt bleiben, und man mit Recht annehmen könnte, daß das vergangene Jahr uns zufälligerweise eine Epidemie erleben ließ, die eben bedeutend günstiger verlief als gewöhnlich. Wir müssen demnach die Durchschnittszahl für 1933–38 in die Einzelwerte der betreffenden Jahre auflösen.

<i>Im Jahre:</i>	<i>Fälle von nervös geprägter Ruhr</i>	<i>davon gestorben</i>	<i>%</i>
1933	9	5	55.5
1934	24	18	74.9
1935	36	25	69.2
1936	25	18	72.0
1937	9	8	88.9
1938	40	21	52.5
<i>Zusammen:</i>	143	95	<i>Mittel: 66.4</i>
1939	25	5	20.0

Die Letalität unterliegt also tatsächlich ziemlich großen Schwankungen je nach den Epidemien, nie kam es aber vor, daß sie unter 50% sank oder die Ziffer des vergangenen Jahres (20%) auch nur annähernd erreichte.

Mit Rücksicht auf die verhältnismäßig geringen Zahlenwerte wäre schließlich noch zu prüfen, ob der Unterschied, der zwischen der Sterblichkeit der letzten Epidemie und der der vorangehenden 6 Epidemien zu bestehen scheint, auch auf mathematischem Wege als berechtigt nachgewiesen werden kann. Wir stellten uns also die Frage: *wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein solcher Unterschied unter genau gleichen Bedingungen durch den bloßen Zufall zustande kommt?* Wir bedienten uns hierzu der in der Biometrik und Medizinalstatistik oft gebrauchten  $\chi^2$ -Probe und zwar mit Hilfe der Formel

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 N}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$$

wobei  $a$  die Anzahl der Todesfälle,  $b$  die der Genesenen für die Jahren 1933–38,  $c$  und  $d$  die entsprechenden Ziffern für das Jahr 1939,  $N$  die Gesamtzahl der in den Jahren 1933–39 behandelten Kranken bedeutet.

Diese Berechnung ergibt  $\chi^2 = 12.7$ , was einer Wahrscheinlichkeit entspricht, die kleiner als 0,001 ist, d. h. unsere Beobachtungen müßten sich unter den genau gleichen Bedingungen und mit gleichem Resultat *mehr als zehntausendmal* wiederholen, ehe wir nur *einmal* erleben könnten, daß der gefundene Sterblichkeitsunterschied bloß ein Spiel des Zufalles ist. Dies spricht aber zwingend dafür, daß die Letalität im Jahre 1939 durch die neue Behandlung *wesentlich* beeinflußt wurde.

Zu ähnlichem, aber noch überzeugenderem Ergebnis gelangen wir mit Hilfe der *Laplaceschen Formel*:

$$P = \frac{1 - F\left(a\sqrt{\frac{n}{2pq}}\right)}{2}$$

wobei  $p$  die theoretische Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses,  $q = 1 - p$ , die komplementäre Wahrscheinlichkeit,  $n$  die Anzahl der Fälle,  $a$  die einseitige Abweichung der relativen

Häufigkeit von  $p$ ,  $F(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2} dt$ , das Fehlerintegral bedeutet,

endlich  $P$  die Wahrscheinlichkeit einer Abweichung gleich oder größer als  $a$  angibt.

Wenn wir für die theoretische Wahrscheinlichkeit die Durchschnittsletalität der 6 Epidemien, 66.4% annehmen, so ergibt sich für den Unterschied  $66.4 - 20.0 = 46.4\%$  auf Grund der obigen Auswertung eine Wahrscheinlichkeit von 0.000043%. Und wenn wir die niedrigste Letalität (im Jahre 1938), 52.2% für die theoretische Wahrscheinlichkeit wählen, wird sich noch immer eine sehr kleine Wahrscheinlichkeit (0.00017%) resultieren. Selbst für den Fall, daß unser Verlust von den 25 Kranken nicht 5, sondern bis  $2 \times 5 = 10$  gewesen wäre, ergibt sich eine verhältnismäßig kleine Wahrscheinlichkeit und zwar auf 66.4% berechnet 2.7%, auf 52.5% berechnet 4.1%, was immerhin noch unter jener konventionellen Abweichung (5%) liegt, oberhalb der ein Unterschied schon nicht mehr als überzeugend zu betrachten ist.

Wir wollen nun noch untersuchen, ob und in welchem Maße sich diese Besserung der Heilungsaussichten der nervös geprägten Ruhr auf die *Gesamtletalität* der Epidemie 1939 ausgewirkt hat.

Wir verloren von den 111 Ruhrkranken insgesamt 11 (=9.9%) was im Vergleich zur Durchschnittssterblichkeit der Epidemien 1933–38 (15.6%) verhältnismäßig günstig erscheint, besonders wenn wir in Betracht ziehen, daß die Schwankungen in der Letalität der einzelnen Epidemien dieser Zeitspanne recht gering waren, so daß die Ziffer des letzten Jahres nicht einmal angenähert wurde. Allerdings ist die im Jahre 1939 erreichte prozentuelle Senkung in der Sterblichkeit nicht derart, daß sie uns zu weitergehenden Schlüssen berechtigen würde. Die mathematische Auswertung der Wahrscheinlichkeit des zufälligen Eintretens einer solchen Senkung ergibt nämlich in der  $\chi^2$ -Probe ( $\chi^2 = 2.53$ ) eine Wahrscheinlichkeit von 11.4%, so daß der bestehende Unterschied als *nicht signifikant* angesehen werden muß. Allerdings liegt der Wert von 11.4% jenem Grenzwert (10%) nahe, unterhalb dessen ein Unterschied noch für

„wahrscheinlich signifikant“ gilt. Zu ähnlichem Ergebnis hat die Anwendung der *Laplaceschen* Formel geführt.

Die Ursache dessen, daß die erfolgreiche Bekämpfung der nervös geprägten Ruhr in unserer letzten Epidemie die Gesamtsterblichkeit derselben nicht tiefergreifend beeinflußt hat, ist wohl darin zu suchen, daß die Zahl der Todesfälle *nicht toxischen Ursprungs* (3mal Sepsis, 2mal Atrophie mit Pneumonie, einmal schwere Atrophie) verhältnismäßig größer war, als in den vorherigen Epidemien. Daß die Sterblichkeit der letzten Epidemie trotzdem auf eine in der Klinik bisher einzig dastehende niedrige Stufe sank, ist wohl den Erfahrungen zu verdanken, die wir in der Pathogenese und Klinik dieser Krankheit gesammelt hatten.

*Nachtrag bei der Korrektur.* Während der Epidemie 1940 konnte ein weiterer Fortschritt in der obengeschilderten Entgiftungstherapie erzielt werden. Wir machten die Erfahrung, daß die erwünschte Wirkung auch dann zur Geltung kommt, wenn das Glutathion intramuskulär verabreicht wird. Auf diese Weise wurde es möglich, die Entgiftungsbehandlung häufiger (5–6mal täglich) zu wiederholen. Die Ergebnisse sind sehr ermutigend.

## II. PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE VERÄNDERUNGEN DES ZENTRALNERVENSYSTEMS

Zur pathologisch-anatomischen Untersuchung standen uns 39 klinisch genau beobachtete Fälle von bazillärer Ruhr zur Verfügung.<sup>1</sup> Die meisten Fälle (28) erkrankten und starben innerhalb des ersten Lebensjahres. 7 Fälle wurden von der Krankheit im zweiten Lebensjahr betroffen und nur 4 Fälle gehörten den Jahrgängen 3—10 an. Unsere jüngste Patientin starb in der 3. Lebenswoche, der älteste Kranke war 10 Jahre alt. Bezüglich des Alters besaßen wir demgemäß ein ziemlich einheitliches Material, was beim Vergleich der Befunde unbedingt von Vorteil war.

Im klinischen Teil der vorliegenden Arbeit haben wir eine Fülle der nervösen und psychischen Störungen im Verlaufe der Dysenterie kennen gelernt. Wir sahen Syndrome, die an Meningitis oder Meningoencephalitis denken ließen, Polyneuritis-, polyradiculitis-, oder myelitisähnliche Krankheitsbilder gehörten auch nicht zu den Seltenheiten. Störungen des Muskeltonus, gelegentlich vorkommende tonische Halsreflexe erinnerten an Decerebrationserscheinungen. Lähmungen, klonische Zuckungen ließen Herdbildungen durch vasculäre Störungen vermuten. Alle diese Erscheinungen wiesen auf eine mehr oder minder starke und ziemlich oft vorkommende Mitbeteiligung des Nervensystems und seiner Häute hin. Dies war der Grund, warum wir von einer ausgedehnten histopathologischen Untersuchung eines umfangreichen Materials wichtige Aufschlüsse über das Wesen der Miterkrankung des Zentralnervensystems bei der Dysenterie erwarteten.

Um ein vollständiges Bild über die Art und Ausdehnung

---

<sup>1</sup> Für die freundliche Überlassung des wertvollen Materials sind wir Herrn Prof. J. Baló, Vorstand des hiesigen Pathol.-Anatomischen Institutes zu besonderem Dank verpflichtet.

des pathologischen Vorganges bei jedem einzelnen Fall zu erhalten, haben wir alle Segmente des Gehirns samt der weichen Häute an zahlreichen Präparaten hauptsächlich mit Hilfe von Nissl- und van Gieson-Färbungen untersucht. Aus der Großhirnrinde nahmen wir von allen wichtigen Formationen (im allgemeinen aus 8–12 Stellen) Stücke zur histologischen Bearbeitung heraus.

Um bei der Beurteilung der Befunde die Rolle der Dysenterie allein oder der terminalen Miterkrankung bzw. der klinisch oder autopsisch nachgewiesenen Mischinfektion richtig werten zu können, haben wir unsere Fälle unter Berücksichtigung der Obduktionsbefunde folgendermaßen gruppiert:

1. *Reine Fälle.* Als solche betrachteten wir Fälle, bei denen die Obduktion nur Veränderungen feststellte, die ausschließlich auf die Dysenterie und deren toxische Parenchymschädigungen zurückzuführen waren. Wir sind demnach berechtigt die in diesen Fällen nachweisbaren Veränderungen am Gehirn mit der Dysenterie in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. In unserem Material fanden sich 6 solcher Fälle.

2. *Fälle mit nur terminaler Komplikation.* In 6 Fällen traten die Komplikationen (meistens Bronchopneumonie) entweder kurz vor dem Tode auf oder waren so geringfügig, daß ein Mitwirken ihrerseits beim Zustandekommen der Gehirnveränderungen neben den schweren Erscheinungen der Dysenterie so gut wie ausgeschlossen war.

3. In 18 weiteren Fällen war die Ruhr *mit Pneumonie kompliziert*, die entweder erst präterminal oder aber einige Tage vor dem Tode auftrat. Besonders bei den letzteren Fällen war die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß die Miterkrankung der Lunge für die Gehirnsymptome wenigstens teilweise verantwortlich war, obwohl auf Grund der gleichen Symptomatologie wie bei den vorher erwähnten Gruppen diese Möglichkeit uns gering erschien.

4. *Fälle mit schwerer Komplikation* (Sepsis, Tuberkulose, Pyelocystitis, Otitis). Die 9 Fälle, die hierher gehören, können bei der Beurteilung der dysenterischen Veränderung nicht verwertet werden, weil die komplizierende schwere Miterkrankung an und für sich schon ausgiebige Gehirn- und Hirnhautveränderungen zu verursachen vermag.



Es soll vorweg betont werden, daß wir in unseren reinen Fällen keine für die Dysenterie allein charakteristischen Veränderungen finden konnten, was uns deshalb nicht überrascht, weil bekanntlich das Gehirngewebe auf toxisch-infektiöse Schädigungen in unspezifischer Weise reagiert. Die bei der

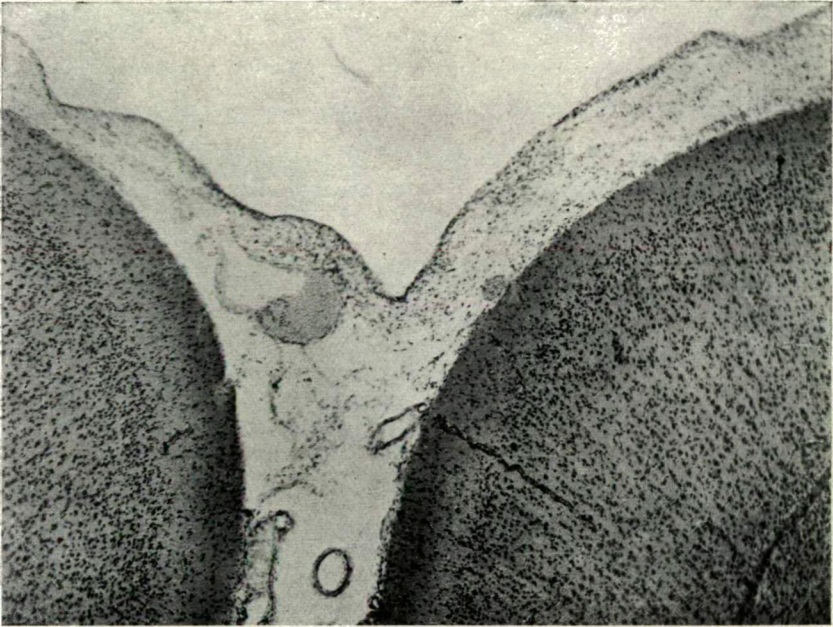


Abb. 3. Ödematös verdickte weiche Hirnhäute mit geschwollenen Fibroblasten, vereinzelt Plasmazellen und Lymphocyten. Hämatoxylin- van Giesonfärbung. — Gruppe 3, Fall T. N., weiblicher Säugling, 17 Monate alt. Dauer der Dysenterie 16 Tage. Klinisch: „gemischtes Bild“, Bronchopneumonie.

Gruppe 1 gefundenen Veränderungen stimmten mit jenen der Gruppe 2 und 3 weitgehend überein.

Die krankhaften Veränderungen ließen sich sowohl in den *mesodermalen* wie auch in den *ektodermalen* Elementen des zentralen Nervensystems feststellen.

An den *weichen Gehirnhäuten* ist in vielen Fällen schon makroskopisch eine ödematöse Durchtränkung zu erkennen. Die Pia und Arachnoidea ist sehr oft, hauptsächlich über den Furchen und Cisternen verdickt, die Bindegewebsmaschen sind aufgelockert. Die zelligen Elemente sind in den meisten Fällen



(24) mäßig (Abb. 3), in einem kleineren Teil der Fälle (9) stark vermehrt (Abb. 4). Fibroblasten, Lymphocyten und ziemlich oft Plasmazellen nehmen in wechselnder Zahl in den Bindegewebsmaschen Platz. Merkwürdig ist, daß über den Windungen, wo die Lamellen der Häute der Rindenoberfläche eng anliegen, die Meningen nur mäßig oder gar nicht verdickt sind. Die Gefäße

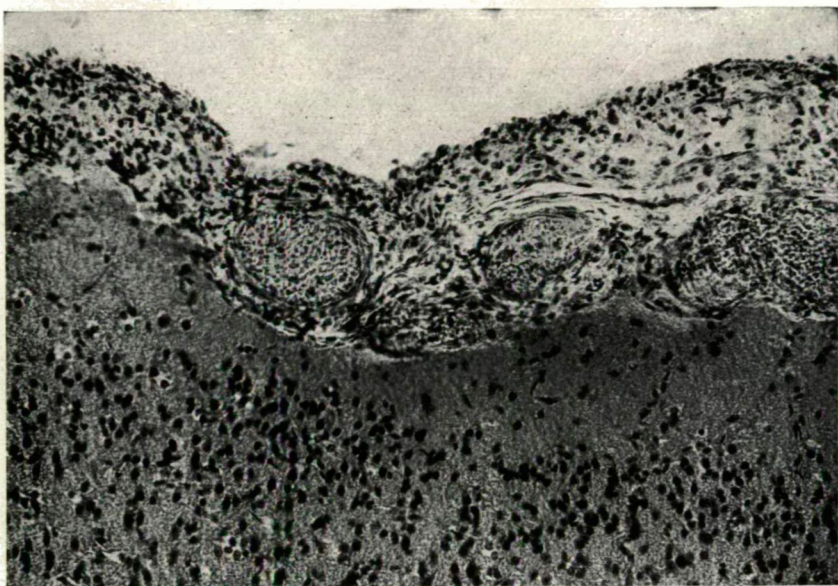


Abb. 4. Infiltrierte und stark verdickte weiche Hirnhäute mit strotzend gefüllten Gefäßen. Die Infiltration besteht aus Lymphocyten, Plasmazellen und Fibroblasten. Hämatoxylin- van Giesonfärbung. — Gruppe 1, Fall T. M., 1-jähriges Mädchen. Dauer der Dysenterie 1 Monat. Klinisch: toxisches Syndrom.

der Pia sind oft enorm erweitert und mit Blutkörperchen strotzend gefüllt; Leukostasen kommen sehr oft vor. Der Grad der ödematösen Durchtränkung sowie der zelligen Infiltration hängt offenbar nicht von der komplizierenden terminalen Miterkrankung ab, da wir starke meningeale Veränderungen auch in reinen Fällen der Gruppe 1 feststellen konnten (Vergl. Abb. 4).

In vielen Fällen sind die Lücken der Bindegewebsmaschen mit einer blaßgefärbten, serösen Masse gefüllt. Oft sind die Maschen voll von roten Blutkörperchen. Es ist aber von Be-



deutung, daß wir unter den vermehrten zelligen Elementen innerhalb der Gruppen 1—3 keine Leukocyten gefunden haben.

Bei der Beurteilung des Grades der entzündlichen Veränderungen der Häute scheint es, als ob bei den beobachteten Veränderungen vielmehr die Dauer des toxischen Zustandes als die terminale Komplikation eine Rolle spielt, wie es uns folgender Fall lehrt:

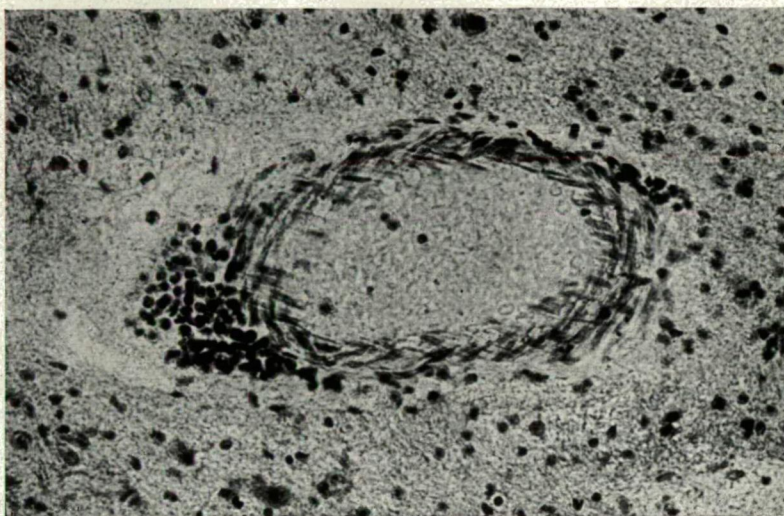


Abb. 5. Perivaskuläre Infiltration bestehend aus Lympho- und Leukocyten. Hämatoxylin- van Giesonfärbung. — Gruppe 1, Fall wie Abb. 4.

(33) *T. M.*, (Gruppe 1), 1 Jahr altes Mädchen. Dauer der Krankheit 1 Monat. Klinisch stand ein toxischer Symptomenkomplex im Vordergrund. Sektionsbefund: ulceröse Dysenterie, Hyperämie der Gehirnhäute. Histologisch fand sich an der Hirnkonvexität eine seröse Exsudation der weichen Häute. Oberhalb der Furchen ist eine aus Lymphocyten, Plasmazellen und Fibroblasten bestehende mittelstarke Infiltration zu beobachten (vergl. Abb. 4). Ähnliche Veränderungen sind auch an der basalen Oberfläche, sowie an den Häuten des Kleinhirns zu sehen. In den Endothelzellen der Pia liegen metachromatische Schollen. In der Brücke beobachteten wir vereinzelt Gefäße mit leichter perivaskulärer Infiltration (Abb. 5). In der Hirnrinde zeigen die Nervenzellen die sog. akute Zellveränderung im Sinne *Nissls*. Auch in den Kernen des Diencephalons und des Hirnstamms sind akut veränderte Nervenzellen zu finden. Die Purkinjezellen des Kleinhirns sind tigrolytisch erkrankt. Unterhalb der Ependymwand der Seitenkammer liegt ein Wall von proliferierenden Gliazellen. In der Marksubstanz des Corpus callosum unweit von der Seitenkammer liegen einige perivaskuläre Gliahäufchen.



Die meningealen Veränderungen sind nicht gleichmäßig über die Hemisphären verteilt. Brücke und basale Teile sind oft auffallend verschont, auch die Häute des Kleinhirns beteiligen sich sehr wechselnd am Prozeß.

Da die erwähnten Veränderungen sowohl bei den reinen

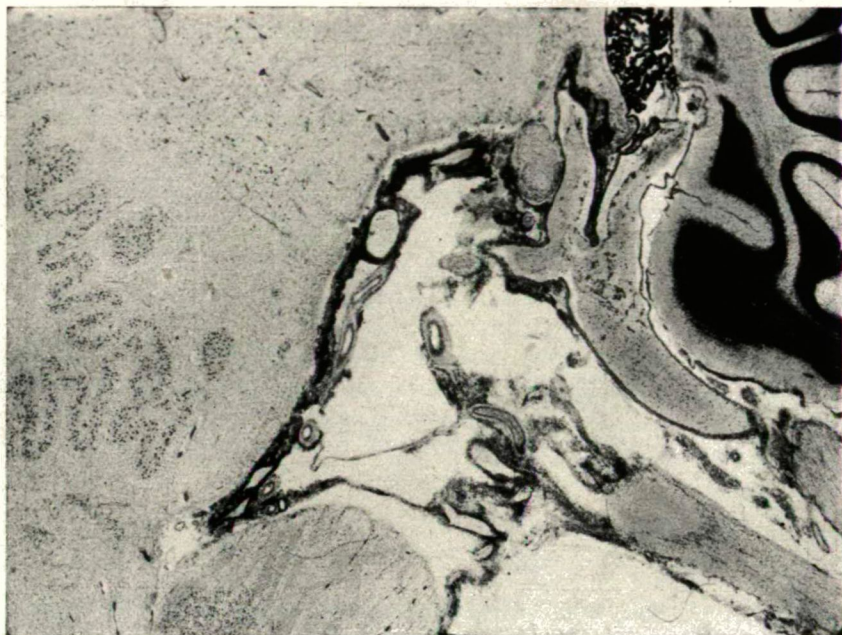


Abb. 6. Subarachnoideale Blutung im Kleinhirnbrückenwinkel. Nisslbild. — Gruppe 3, Fall I. T., 9 Monate alter männlicher Säugling. Dauer der Erkrankung 21 Tage. Klinisch: Bild der Encephalopathie mit vorherrschender Tonus- und Bewegungsstörung.

Fällen (Gruppe 1), als auch bei terminaler oder leichterer Komplikation (Gruppe 2 und 3) vorkommen, so läßt sich sagen, daß die terminale leichte Miterkrankung die Veränderungen der Hirnhäute nicht wesentlich beeinflusst.

Das ganze histologische Bild könnte man im Sinne *Marchands* als „entzündliches Ödem“ bezeichnen, da der Prozeß durch eine seröse Durchtränkung mit zelligem Infiltrat aber ohne Leukocyten charakterisiert ist. Erst in der Gruppe 4, also bei den Fällen mit schwerer Mischinfektion trafen wir Zeichen einer eitrigen Meningitis. Doch fand sich auch in dieser Gruppe



ein Fall (*V. M.*), in welchem neben schweren toxischen Erscheinungen (Gefäßnekrose) die Gehirnhäute kaum nennenswerte morphologische Veränderungen zeigten.

Die *Gefäßwände* sind ganz selten infiltriert. Auch in Fällen mit solchen Infiltraten sind diese pathologischen Erscheinungen sehr spärlich verteilt (Abb. 5). Da sie aber auch in einem

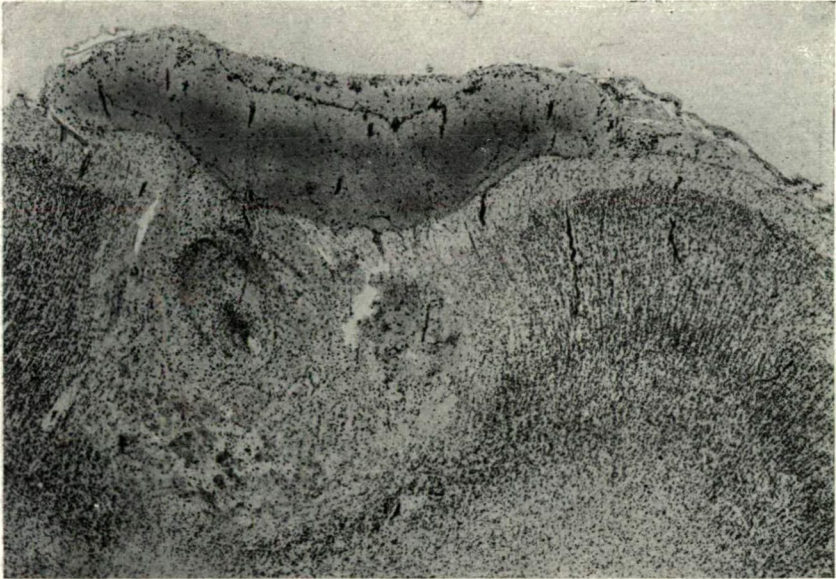


Abb. 7. Subpiale Blutung, darunter ein keilförmiger hämorrhagischer Infarkt, welcher bis zu den untersten Schichten der Temporalrinde herunterreicht. Nisslbild. — Gruppe 3, Fall wie Abb. 6.

reinen Fall (*T. M.*) bei einmonatiger Krankheitsdauer vorzufinden waren, so läßt sich sagen, daß mäßige entzündliche Gefäßinfiltrate in das histologische Bild der subakuten Dysenterie wohl hineinpassen.

Oft sehen wir toxische Gefäßveränderungen, Wandnekrosen. In anderen Fällen findet man Proliferationserscheinungen an den Kapillaren. Die enorme Hyperämie der Hirngefäße ist ein gewohntes Bild bei der Dysenterie.

Bei den krankhaften Veränderungen der Gefäße mag es uns nicht überraschen, daß wir ziemlich oft *Blutungen* begegnen. In einem Drittel der Fälle sehen wir meningeale Extra-



vasate; subarachnoideale (Abb. 6) und subpiaie (Abb. 7) Blutungen gehören nicht zu den Seltenheiten. Im Parenchym sind oft perivaskuläre Blutaustritte (in 6 Fällen) zu sehen. Corticale, subcorticale Blutungen (Abb. 7 und 8) kommen in wechselnder Ausdehnung vor; doch sind Fälle mit solchen Blutungen seltener. Ein Teil der Blutungen entstand erst terminal, oft ver-



Abb. 8. Subcorticale Blutung in einer Marklamelle des Kleinhirns. Nisslbild. — Gruppe 2, Fall K. Sz., 3 Wochen alter weiblicher Säugling. Klinisch: Typ der Encephalopathie mit vorherrschender Bewußtseinsstörung. Hypotonie und Areflexie. Tod nach 5tägiger Dauer der Dysenterie.

raten aber die vitalen Veränderungen in der Umgebung der Extravasate, daß es sich auch um ältere Blutungen handelt.

Einer unserer Fälle aus der Gruppe 3 zeigte eine besondere Neigung zu Blutungen.

(22) S. T., männlicher Säugling von 9 Monaten, Dauer der Dysenterie 21 Tage. Bei der Aufnahme Bewußtseinsstörung, allgemeine Hypotonie, nach einigen Tagen Steigerung des Muskeltonus in den Extensoren. Strabismus convergens. Soporös. Aus dem Stuhl wurden Shiga-Kruse-Bazillen gezüchtet. Zwei Tage vor dem Tode traten iterative Bewegungen an der Stirn und den Lippen auf. Bald stellten sich Erbrechen, Bewußtlosigkeit ein mit erweiterten,

lichtstarren Pupillen. Tod durch Atemlähmung. Das klinische Bild entsprach demnach dem Typ der „Encephalopathie“ mit vorherrschender Tonus- und Bewegungsstörung (vergl. S. 45). Bei der Sektion fand man u. a. eine schwere Colitis ulcerosa, polypöse Dysenterie, parenchymatöse Degeneration des Herzmuskels und eine beginnende katarrhalische Bronchopneumonie. Das Gehirn ist

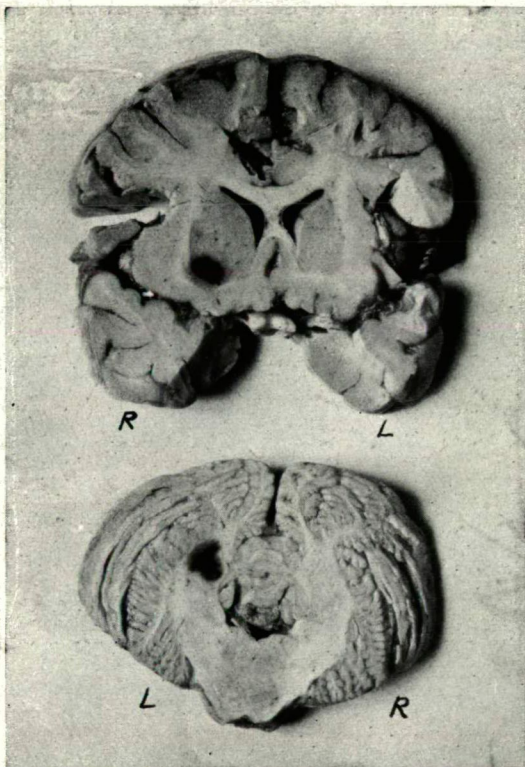


Abb. 9. Blutungsherde im rechten Putamen (oberes Bild R) sowie im Markkörper bzw. im oberen Pol des Nucleus dentatus der linken Kleinhirnhemisphäre (unteres Bild L). — Gruppe 3, Fall wie Abb. 6, u. 7.

hyperämisch, ödematös. In der rechten temporalen und parietalen Gegend breiten sich subarachnoideale Blutungen aus. An frontalen Schnittscheiben nach Formolfixierung (Abb. 9) fanden wir einen Blutungsherd im rechten Putamen und einen anderen in der linken Kleinhirnhälfte. Dieser letztere lag im Markkörper und nahm den oberen Teil des gezahnten Kerns ein.

Bei der histologischen Untersuchung konnten wir eine schwere hämorrhagische Infiltration der Meningen nachweisen, die auf das ganze Zentralnervensystem ausgedehnt und auch an der Gehirnbasis, über dem Mittel- und Rautenhirn sehr ausgesprochen ist. Die Infiltration besteht aus Lymphocyten, Plasmazellen,



Fibroblasten und roten Blutkörperchen. Subarachnoideale Blutungen sind in großer Zahl vorhanden. Sehr deutlich ist dies im Kleinhirnbrückenwinkel zu sehen (Abb. 6). Im Gyrus temp. sup. links fanden wir einen keilförmigen hämorrhagischen Infarkt, welcher durch einen nekrotischen Saum von der Rindensubstanz abgegrenzt ist. In der Gehirnrinde sind kleinere perivaskuläre Blutungen verstreut; auch die Wand des III. Ventrikels ist nicht frei davon. In der Umgebung der schon makroskopisch festgestellten

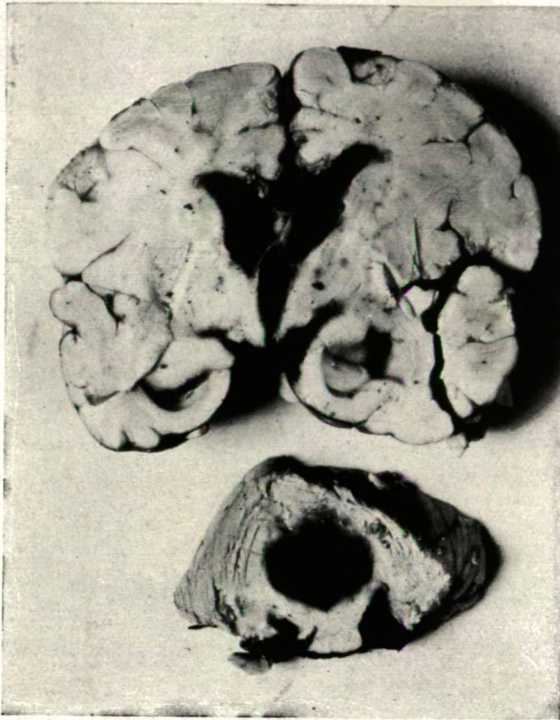


Abb. 10. Eine mächtige Blutung füllt sämtliche Ventrikel, einige Cisternen sowie die basalen subarachnoidalen Räume aus. — Gruppe 4, Fall V. M., 2 Monate alter weiblicher Säugling. Dauer der Dysenterie 3 Tage. Typ der Encephalopathie. Zuerst eklamptische Krämpfe, danach Hypertonie sämtlicher Muskeln. — Paravertebrale Pneumonie beiderseits.

Blutungen, in den oralen Abschnitten des Putamens sowie im Kleinhirn fanden sich histologische Zeichen des Abraumvorganges in Form einer Gliareaktion und perivaskulärer Infiltration, bestehend aus Wanderzellen, die Blutpigment enthalten, gliogenen Körnchenzellen usw., die alle beweisen, daß beide Blutungen schon längere Zeit bestanden. Die übrigen reaktionslosen Extravasate in der Rinde sind kurz vor dem Tode entstanden.

Die Wände der Präkapillaren und Kapillaren der Oblongata unterhalb des Ventrikelbodens sind verdickt.



Die Veränderungen der ektodermalen Elemente sind hochgradig und ausgedehnt. Die Nervenzellen der Großhirnrinde zeigen den Typ der schweren Zellerkrankung im Sinne Nissls. Viele Zellen wurden Opfer eines Schwundprozesses. Ischämische Zellerkrankung. Andere Neurone sind von Glia umklammert, auch echte Neuronophagien kommen vor. Die übrigen Segmente des Zentralnervensystems sind auch nicht verschont. Auch die sonst resistenten Zellen der motorischen Hirnnervenkerne sind erkrankt. Die untere Olive enthält teils akut, teils sklerotisch veränderte Neuronen in großer Zahl. Die Purkinjezellen des Kleinhirns sind noch verhältnismäßig gut erhalten. Die Erkrankung der Glia besteht einerseits in der Bildung von amöboiden Elementen, andererseits in der von Gliaknötchen.

Der Fall wird also durch zahlreiche Blutungen verschiedener Ausdehnung, Lokalisation und verschiedenen Alters, durch diffuse hämorrhagische Meningitis sowie durch eine diffuse und hochgradige Schädigung der ektodermalen Elemente charakterisiert. Wenn auch die ganz frischen, kleineren Blutextravasate wohl in der Agonie entstanden sein dürften, so kann man doch den größten Teil der Blutungen mit den Zeichen des vitalen Abbauvorganges keineswegs durch die terminale Bronchopneumonie oder die Agonie erklären; sie waren bedeutend früher da und sind ausschließlich eine Folge der Grundschädigung der toxischen Dysenterie.

Bei unserer jüngsten Patientin fand sich in einer Marklamelle des Kleinhirns ein verhältnismäßig frisches Hämatom (Abb. 8).

(34) Der 3 Woche alte weibliche Säugling K. Sz., (Gruppe 2) war 5 Tage krank. Klinisch: allgemeine Hypotonie, Areflexie, Eklampsie. Bei der Lumbalpunktion erhöhter Liquordruck, Pandy-R.: positiv (Bild der „Encephalopathie“ mit vorherrschender Bewußtseinsstörung). Sektionsbefund: Colitis cat. acuta partim follicularis ulcerosa. Bronchopneumonia paravertebralis incip.

Histologisch ließ sich eine Hyperämie der Pia feststellen. Das Pia-Netzwerk ist gelockert, ödematös; in seinen Maschen liegen Fibroblasten, vereinzelte Lymphocyten und Plasmazellen. Die Infiltration ist im allgemeinen geringgradig; doch meistens oberhalb der Furchen stärker. Ihre Intensität wechselt von Stelle zu Stelle sehr.

In der Brückenhaube sehen wir einige perivasculäre Blutextravasate. Kapilläre Blutungen fanden sich auch im Kleinhirn, in der Rinde wie im Mark. Die auf der Abb. 8 dargestellte frische Blutung wird von einem beginnenden Abraumprozeß umsäumt.

Die ektodermalen Veränderungen sind sehr diffus und schwer. Die großen Pyramidenzellen der Großhirnrinde sind hochgradig erkrankt, sie bieten das Bild der Verflüssigung. In den zerfallenden Zellen erscheinen zahlreiche mit Toluidinblau rötlich-violett metachromatisch sich färbende Schollen. Auch die proliferierten Gliaelemente enthalten ähnliche Degenerations-

produkte. Viele Nervenzellen der Brücke sind mit metachromatischen Schollen inkrustiert. Im verlängerten Mark zeigen die Zellen des dorsalen Vaguskerne und der unteren Olive das Bild der akuten Erkrankung. Außerdem liegen Zellschatten, Zellen mit metachromatischen Schollen überall verstreut. In der unteren Olive sowie im Burdachschen Kern fanden wir Zellen im Zustand der axonalen Reizung. Die gefundenen Veränderungen des meso- und ektodermalen Gewebes waren auch hier diffus verteilt, ohne an bestimmten Stellen besonders ausgeprägt zu sein.

(35) Im Fall *V. M.*, aus der Gruppe 4, in der die toxischen Erscheinungen im Vordergrund standen, fand sich eine ausgedehnte Ventrikelblutung, welche außer den Hirnkammern auch die subarachnoidealen Cisternen zum großen Teil ausfüllte (Abb. 10). In diesem Falle waren die weichen Hirnhäute kaum verändert. Die Wand der Kapillaren zeigte Degeneration und stellenweise Nekrose. Hochgradige Schädigung sämtlicher ektodermaler Elemente.

Die krankhaften Veränderungen des *nervösen Parenchyms* sind selbstverständlich auch nicht spezifisch. Herdförmige Ausfälle, welche wir auf Grund der Tierversuche *Lotmars* erwartet haben, fanden wir nicht. Die Erkrankung der Nervenzellen ist ziemlich diffus und besteht, wie bei anderen infektiösen Gehirnkrankungen, teils in den „akuten“, teils in den „schweren“ Veränderungen der Nervenzellen im Sinne *Nissls*. Verflüssigungsphänomene, Vakuolisierung der Zellen mit Ringelchenbildung usw. finden sich überall. In einem Drittel der Fälle der Gruppen 1–3 waren die Nervenzellen bei der Nisslfärbung mit metachromatischen Körnchen besät (Abb. 11). Es fanden sich auch perivaskuläre Anhäufungen dieser Degenerationsprodukte. Wenn auch in den oben mitgeteilten Befunden die Veränderungen des nervösen Gewebes schon geschildert wurden, so möchten wir noch einen reinen Fall der Gruppe 1 kurz mitteilen:

(36) *B. M.*, männlicher Säugling, 3 Monate alt. Manifeste Erkrankung 3 Tage. Klinisch: Eklampsie, beiderseits Fußklonus (Typ der „Encephalopathie“). Sektionsbefund: Dysenteria follicularis et ulcerosa. Oedema cerebri. — Histologisch fand sich ein diffuses entzündliches Ödem der Meningen. Hyperämie. Diapedese im Caudatum. Blutungen in der Wand des III. Ventrikels. Wandverdickung der Gefäße der Großhirnrinde. Die Nervenzellen sind durchweg akut erkrankt, viele der tigrolytisch veränderten geschwellenen Zellen enthalten die charakteristischen blauen Ringelchen. Andere sind vakuolisiert. Manche Zellen enthalten metachromatische Schollen. Zellschatten. Im Kleinhirn sind viele dislozierte Purkinjezellen zu sehen. Die Kerne der Zellen der Lamina ganglionaris sind pyknotisch. Im Nucleus dentatus sowie in der unteren Olive finden sich neben anderweitigen Zellerkrankungen geschwellene Zellen mit convexen Konturen und seitlich verlagertem Kern: axonale Reizung (*Nissl*).

Die *Makroglia* zeigt oft amöboide Degenerationsformen.

In einigen Fällen war eine geringe Vermehrung aller Gliarten zu beobachten.

Wollen wir einen Überblick über unser gesamtes untersuchtes Material bieten, so läßt sich folgendes sagen.

Die Erkrankung der ektodermalen Elemente ist eine konstante pathologische Erscheinung bei der Dysenterie. Ihre Aus-

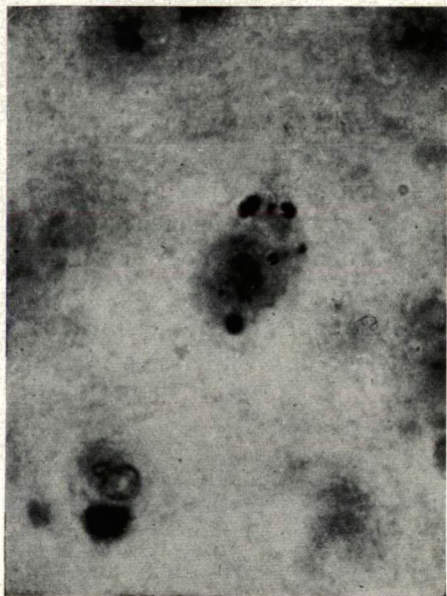


Abb. 11. Metachromatische Kugeln in den „verflüssigten“ Pyramidenzellen mit pyknotischem Kern. Occipitale Hirnrinde. Toluidinblaufärbung. — Gruppe 3, Fall wie Abb. 3.

dehnung ist aber von Fall zu Fall wechselnd. Am stärksten ist die Großhirnrinde befallen. Hier ist der Prozeß diffus ohne Bevorzugung besonderer Schichten und ohne Bildung von umschriebenen Lichtungen, die wir bei gefäßbedingten Rinden-erkrankungen zu sehen gewohnt sind. Ihr folgen die Kleinhirnrinde, die untere Olive sowie die Zellen des Strio-Pallidums. Am widerstandsfähigsten sind noch die motorischen Nervenzellen der Brücke und der Medulla oblongata. Die Veränderungen des ektodermalen Gewebes stehen in keinem Verhältnis zu den meningealen. Man ist oft erstaunt zu sehen, daß bei starker entzündlicher Reaktion der Meningen die Nervenzellen verhält-

nismäßig wenig erkrankt sind. Noch öfters kommt es aber vor, daß bei geringer Hirnhautveränderung eine diffuse und ziemlich schwere Erkrankung des ektodermalen Gewebes vorliegt (18 Fälle).

Wie wir schon oben angedeutet haben, lassen sich die hier geschilderten Veränderungen auf die Grunderkrankung zurückführen. In der Gruppe 4 hat die komplizierende Miterkrankung das Bild insofern modifiziert, als in einigen Fällen eine eitrige Meningitis nachweisbar war. Die Erkrankung des Parenchyms wich aber vom gewohnten Bild der übrigen drei Gruppen trotzdem nicht wesentlich ab, wie auch zu erwarten war.

Einleitend sagten wir, daß wir von einer systematischen Aufarbeitung eines ziemlich reichen Materials Aufschlüsse erwarteten, die die beobachteten neurologischen und psychischen Symptome zu erklären geeignet sind. Ein nennenswerter Befund ist jedenfalls, daß in jedem einzelnen Falle pathologische Veränderungen sowohl des Ektoderms als auch der mesodermalen Elemente vorlagen. Diese können im allgemeinen die Symptome der meningealen Affektion sowie die encephalitisartigen Krankheitsbilder erklären. Auch die Fälle mit mehr voluminösen Blutungen lassen gewisse lokalisatorische Schlüsse zu. Im Falle *I. T.*, (Gruppe 3) konnten wir z. B. die iterativen Bewegungen im Gesicht 3 Tage vor dem Tode mit dem Dentatusherd des Kleinhirns in Beziehung bringen. Die gleichzeitige Striatumblutung kann aber auch extrapyramidale, hyperkinetische Bewegungsstörungen hervorrufen. Die kurze Beobachtungsdauer der Phänomene, sowie der bunte Wechsel des Muskeltonus vor dem Auftreten der erwähnten Hyperkinese mahnt aber zur Vorsicht, umsomehr als die Blutungen wahrscheinlich länger als 3 Tage bestanden (s. Abb. 6, 7 u. 9).

Im Falle *V. M.*, (Gruppe 4) ist das Auftreten der Decerebrationserscheinungen mit der ausgedehnten Ventrikelblutung (Abb. 10) zu erklären.

In der weitaus größten Zahl der Fälle waren die gefundenen pathologischen Veränderungen diffus verteilt, so daß der anatomische Befund keinen Anhaltspunkt für die Erklärung der neurologischen Symptome bot. Bei dem ziemlich wechselnden neurologischen Status kann man daran denken, daß die

Funktionsstörungen gefäßbedingt sind und auf einer funktionellen Kreislaufstörung beruhen.

Die Veränderungen der weichen Hüllen verdienen noch eine kurze Besprechung. Wie schon erwähnt, entspricht das Bild einem entzündlichen Ödem der Häute. *Marchand* benutzt diese Bezeichnung „für die im Anfangsstadium jeder akuten Entzündung im Bindegewebe auftretende seröse Durchtränkung, die im späteren Verlauf in ein Exsudat von ganz anderer Beschaffenheit übergehen kann“ (*Hergesell*). Doch findet man ein ähnliches Bild auch bei verschiedenen toxischen, infektiösen Krankheiten, Stauungszuständen, ohne daß klinisch eine Meningitis zu diagnostizieren wäre, wie dies von *Hergesell* festgestellt wird. In den Fällen des genannten Autors war die Benommenheit oder Bewußtlosigkeit ohne meningitische Zeichen das einzige, aber uncharakteristische Symptom. Die Möglichkeit, daß die Inanition und der Wasserverlust eine pathologische Bedeutung haben, muß im Auge behalten werden, selbst, wenn man ihnen — wie es im klinischen Teil geschildert wurde — mit allen verfügbaren Mitteln therapeutisch vorzubeugen versucht. Doch sind auch andere Erklärungsmöglichkeiten zu erwägen.

Bei der Untersuchung der Gehirnhäute wiederholte sich der Befund, daß die Häute oberhalb der Furchen immer stärker verändert waren als oberhalb der Windungen. Dieses Verhalten könnte man darauf zurückführen, daß der Liquor der Dysenteriekranken toxische Substanzen enthält, wie wir im klinischen Teil erfuhren. Es mag sein, daß die von *Kramár* und *Blazsó* nachgewiesene diuresehemmende und blutdrucksteigernde Substanz, welche mit dem Dysenterietoxin keinesfalls identisch ist, diesen Reizzustand der Meningen herbeiführt. Vielleicht ist so zu erklären, daß die vom Liquor reichlich umspülten Teile der Hüllen stärker erkranken als jene, die weniger stark benetzt sind. In vielen Fällen sehen wir eine umschriebene Auflösung des Ependymbelages der Ventrikelwände in eine detritusartige Masse, sowie Degeneration des Plexusepithels. Auch diese letzte Erscheinung mag auf die toxische Eigenschaft des Liquors hinweisen. Allerdings dürfen wir auch nicht vergessen, daß diese auch als postmortale, autolytische Veränderungen vorkommen können.

Das entzündliche Ödem der Häute kann aber ein Hindernis für die Liquorresorption sein dadurch, daß am Prozeß auch die Meningocyten der Pacchionischen Granulationen beteiligt sind. Der verhinderte Abfluß des Liquors verursacht leicht Erscheinungen des Meningismus, wie es gerade im Kindesalter so oft vorkommt. Diese Erklärung findet ihre Stütze im Liquorbefund jener Fälle, in denen ein erhöhter Druck ohne Eiweiß- oder Zellvermehrung beobachtet wurde.

In einer Hinsicht sind noch unsere Befunde sehr lehrreich sowohl für den Anatomen, als auch für den Kliniker. Alle die geschilderten ekto- und mesodermalen Veränderungen scheinen reversibel zu sein, mit Ausnahme der die Gewebsdestruktion herbeiführenden Blutungsherde, besonders, wenn sie größer sind. Nur so ist die von mehreren Verfassern beobachtete und bezeugte weitgehende Restitution von den Folgen der Dysenterie trotz ziemlich ausgesprochener nervöser Störungen zu verstehen (Vgl. S. 54).

Aus alledem erhellt, daß wir auf Grund des anatomischen Befundes nicht berechtigt sind, bei der unkomplizierten nervösen Ruhr von einer Meningitis zu sprechen. Das gefundene entzündliche Ödem der Häute läßt sich — wie schon oben erwähnt — mit dem klinischen Bild des sog. „Meningismus“ in Einklang bringen.

Die mehr oder minder ausgeprägten pathologischen Veränderungen des ektodermalen Gewebes sind, wie aus unserer Schilderung hervorgeht, *degenerativer* Natur ohne Zeichen einer echten Entzündung. Dieser allem Anschein nach weitgehend reversible Vorgang darf nicht mit der klinisch-anatomischen Bezeichnung „Encephalitis“ belegt werden. Wollten wir dies auch in der Benennung des klinischen Bildes zum Ausdruck bringen, so dürfen wir nur von einer „Encephalose“ sprechen. Für die Fälle, die klinisch das Bild einer Meningoencephalitis nachahmen, dürfte auch die vorsichtige Ausdrucksweise Groers „Meningoencephalismus“ verwendet werden.

## Schrifttum

*Alexander*, Chin. med. J. 48, 1 (1934), ref. Zbl. Neur. 73, 40 (1934). — *Alexander* und *Wu*, Arch. of Neurol. and Psychiatr. 33, 72 (1935), ref. Zbl. Neur. 76, 311 (1935). — *Aschoff*, Vorträge über Pathol. geh. an den Univ. u. Akad. Japans im Jahre 1924. G. Fischer, Jena, 1925. — *de Assis*, Z. Immun.-forsch. 58, 343 (1928).

*Bessau*, Dtsch. med. Wschr. 1925, 723. — *Binet* und *Weller*, C. r. Soc. Biol. Paris, 128, 336 (1938). — *Bittorf*, Dtsch. med. Wschr. 1918, 567. — *Blanchetier*, *Binet* und *Arnaudet*, J. Physiol. Pathol. gen. 28, 816 (1930). — *Blazsó*, Klin. Wschr. 1940, 595. — *Blazsó* und *Kramár*, Mschr. Kinderheilk. 76, 51 (1938). — *Blazsó* und *Várady*, Annales Paediatr. (im Erscheinen). — *Blühörn*, Mschr. Kinderheilk. 13, 37 (1916). — *Buttenwieser*, Münch. med. Wschr. 1920, 1472.

*Cahn*, Berl. klin. Wschr. 1916, 642. — *Clausen*, Sitzungsber. d. Rochester Paediatr. Soc. and Central New York Paediatr. Club 19. Nov. 1927, ref. Amer. J. Dis. Childr. 35, 541 (1928). — *Comba* und *Jemma*, Trattato di Pediatria. Vallardi, Milano, 1934. — *Conradi*, Dtsch. med. Wschr. 1903, 26. — *Cosack*, Kinderärztl. Prax. 9, 93 (1938).

*Darré* und *Martin*, Infections exotiques. Traité de Médecine des enfants (Nobécourt und Babonnais), B. II. S. 528. Masson et Cie, Paris, 1934. — *Doerr*, Wien. klin. Wschr. 1906, Nr. 41, cit. *Lentz* und *Prigge* l. c. S. 1444. — *Dopter*, Ann. de l'inst. Pasteur, 19, 753 (1905), cit. *Lentz* und *Prigge* l. c. S. 1444. — *Dupré*, cit. v. *Gröer* l. c.

*Ercklentz*, *W.* und *Ercklentz*, *B. W.*, Münch. med. Wschr. 1936 I, 17. — *Escherich*, Berl. klin. Wschr. 1897, Nr. 40.

*Felsen*, *Rundlett*, *Sullivan* und *Gorenberg*, J. amer. med. Assoc. 103, 1055 (1934). — *Fischer*, *W.*, Ruhr und asiatische Cholera. Hb. spez. pathol. Anat. u. Hist. (Henke u. Lubarsch), B. IV./3. 3. Teil, S. 439. — *Flusser*, Med. Klin. 1916, Nr. 13.

*Galambos*, Wien. klin. Wschr. 1918, Nr. 14. — *Goldina*, Paediatr. 1939, 52–57, ref. Zbl. Kinderheilk. 37, 111 (1939). — *Göppert*, Die einheimische Ruhr im Kindesalter. Erg. inn. Med. und Kinderheilk. 15, 180 (1917). — *v. Gröer*, Z. Kinderheilk. 21, 220 (1919). — *Guggisberg*, Arb. a. d. Inst. z. Erforschung d. Infekt.-Krankh. Bern. Herausg. von Kolle, H. 1. 1908, cit. *Lotmar* l. c.

*Hainiss*, Arch. Kinderheilk. 102, 65 (1934). — *Happel*, cit. *Stertz* l. c. — *Hässler*, Jb. Kinderheilk. 131, 284 (1931). — *Hauff*, cit. *Fischer* l. c. — *Hergesell*, Z. Neur. 148, 478 (1933). — *Hofstede* und *Pott*, Psychiatr. en neurol. bladen 1928, 394, ref. Zbl. Neur. 51,

321 (1929). — *Holt und Howland*, Diseases of Infancy and Childhood. Appleton and Comp. New York and London, 1923. — *Hopkins*, Biochemic. J. 19, 787 (1925). J. of biol. Chem. 84, 269 (1929). — *Horimi*, Zbl. Bakt. I. Orig. 68, 342 (1913). — *Hotzen*, Jb. Kinderheilk. 89, 116 (1919). — *Houtinel und Méry*, cit. *Schittenhelm* l. c. S. 596. *Jehle*, Jb. Kinderheilk. 62, 547 (1905).

*Karasawa*, Z. Immun.-forsch. 6. (1910), ref. Z. Neur. Ref. 2, 843 (1911). — *Karczag*, Orvoscépzés 1933, 386. — *Katayama*, Orient. J. Dis. Infants 9. Nr. 2 (1931), ref. Zbl. Kinderheilk. 25, 781 (1931). — *Kobayaski*, cit. *Kosack* l. c. — *Kolle*, *Schlossberger und Prigge*, Dtsch. med. Wschr. 1924, 1105. — *Komeda*, Orient. J. Dis. Inf. 11, Nr. 2 (1932), ref. Zbl. Kinderheilk. 27, 437 (1933). — *Kostyál*, Arch. Kinderheilk. 105, 20 (1935). — *Kovács, Ö.*, Jb. Kinderheilk. 143, 100 (1934). — *Kramár und Blazsó*, Atti del IV. Congress. Internaz. di Pediatr. Acta Paed. 22, 136 (1937). Z. exper. Med. 104, 221 (1938). Klin. Wschr. 1938. II. 1508. — *Kramár, Miskolczy, Blazsó und Csajághy*, Vortr. geh. im Ärzteverein Szeged am 14. Juni 1939, ref. Orvosi Hetilap 1939, 747. — *Kraus und Doerr*, Dtsch. med. Wschr. 1908, 1178. — *Kruse*, Dtsch. med. Wschr. 1907, 338.

*Lenhartz, E.*, Einführung in die chemische Physiologie. Springer, Berlin, 1938. — *Lenhartz*, Berl. klin. Wschr. 1883, Nr. 21. — *Lentz und Prigge*, Dysenterie. Hb. d. Patholog. Mikroorg. (Kolle, Kraus, Uhlenhut), B. 3. II. Teil. S. 1377. 1931. — *Leyden*, cit. *Lenhartz* l. c. — *Liebers*, Münch. med. Wschr. 1918, Nr. 18. — *Loeschke*, Dtsch. med. Wschr. 1935, 1065. — *Lotmar*, Beiträge zur Histologie der akuten Myelitis und Encephalitis sowie verwandter Prozesse. Nissl-Alzheimers Arbeiten, 6, 245 (1918).

*Marañon, Sala und Arquelles*, Ann. Méd. 3, 1019 (1934), cit. *Thaddea* l. c. — *Marchand*, cit. *Hergesell* l. c. — *Marx*, Klin. Wschr. 1935 I, 367. Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen. Berlin, Julius Springer, 1935. — *Mayerhofer und v. Reuss*, Med. Klin. 1918, Nr. 4. — *Mendel*, Neurol. Cbl. 35, 546 (1916). — *Miskolczy und Csajághy*, Vortr. III. Internat. Neurol. Kongr. Kopenhagen, 24. Aug. 1939, ref. Kongressber. Kopenhagen. — *Mitchiner*, Lancet 224, 233 (1933). — *Müller-Deham*, Wien. med. Wschr. 65, 653 (1915), ref. Z. Neur. Ref. 11, 555 (1915).

*Neisser und Shiga*, Dtsch. med. Wschr. 1903, 61. — *Niermann*, Arch. Kinderheilk. 96, 108 (1932).

*Oesterlin*, Z. Neur. 88, 325 (1924). — *Oseki*, Beitr. path. Anat. 52, 540 (1912).

*Pacchioni und Rossello*, Malattie dell'apparato nutritizio. Trattato di Pediatria (Comba und Jemma). B. I. S. 456. Vallardi, Milano, 1934. — *Peiser*, Dtsch. med. Wschr. 1915, 65. — *Pfeiffer und Ungermann*, Zbl. Bakt. I. Orig. 50, H. 5 (1909). — *Pottycady*, Verh. d. Ung. Pathol. Ges. 8. Tagung 17.—18. Juni 1939, Szeged.

*Remlinger und Dumas*, C. r. Soc. Biol. Paris, 78, 433 (1915), cit. *Lentz und Prigge* l. c. S. 1395. — *Rigler*, Münch. med. Wschr. 1936, 15. — *Riml*, Kongressbericht des XVI. intern. physiol. Kongr. II. Teil, S. 313, 1938. Med. Klin. 1938, 385. — *Rivoire*, Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Masson et C<sup>ie</sup>, Paris, 1937. — *Rogoff und Stewart*, Amer. J. Physiol. 78, 683 u. 711 (1926), cit. *Thaddea* l. c. — *Rothmann*, Neurol. Cbl. 35, 749 (1916).



*Schittenhelm*, Hb. d. inneren Med. (Mohr-Staehelin), II. Aufl. B. 1. I. Teil. S. 595. Jul. Springer, Berlin, 1925. — *Schlesinger*, Münch. med. Wschr. 1918, Nr. 18. Klin. 1915, 383. — *Selter* cit. *Lentz* und *Prigge* l. c. 1444. — *Shinbo*, Jap. Path. Gesellsch. 1918, 199, cit. *Aschoff* l. c. — *Singer*, Münch. med. Wschr. 1915, 183. Mschr. Psychiatrie 41, 245 (1917). — *Slonimskaya*, *Khominski* und *Rusinova*, Sovet. Psichonevr. 12 (1936), ref. Zbl. Neur. 86, 475 (1937). — *Stehle* und *Bourne*, J. of Physiol. 60, 229 (1925). — *Steiner*, Z. Neur. 30, 305 (1915). — *Stenger*, Z. Kinderheilk. 61, 31 (1939). — *Stertz*, Infektiöse Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks. Hb. d. Neur. (Bumke und Foerster), B. 12. I. Teil. S. 22. 1935. — *Suzuki*, Transact. of the Japan. pathol. soc. 13, 107 (1923), ref. Zbl. Kinderheilk. 18, 555 (1925).

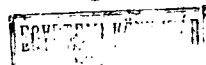
*Tanaka*, Mitt. a. d. med. Fakult. d. kais. Univ. Kyushu, Fukuoka. 9, 139 (1924), ref. Zbl. Kinderheilk. 18, 510 (1925). — *Ten Bokkel Huinink*, Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1935, 4051, ref. Zbl. Kinderheilk. 31, 177 (1926). — *Thaddea*, Die Nebennierenrinde. S. 107. Thieme, Leipzig, 1936. — *Thjotta* und *Sundt*, J. of Bact. 6, 501 (1921). — *Thomas*, Manuel de Biochimie. Masson et C<sup>ie</sup>, Paris, 1936. — *Tiling*, Mschr. Kinderheilk. 75, 364 (1938). — *Tupa*, C. r. Soc. Biol. Paris, 92, 1141 (1925), ref. Zbl. Neur. 41, 525 (1925).

*Usener*, Berl. klin. Wschr. 1916, 799.

*Vailard* und *Dopter*, Presse Méd. 1903, cit. *Lentz*, Dysenterie. Hb. d. Path. Mikroorg. B. III. S. 938. 1913. — *Voegtlin*, *Johnson* und *Dyer*, J. of Pharmakol. and exper. Ther. 27, 467 (1926). — *Vogt*, Monographie der Ruhr. Gießen, 1856. — *Vogt*, H.: Die Ruhr. Pfaunders und Schlossmanns Handbuch der Kinderheilkunde. B. II. S. 365. Vogel, Leipzig, 1931.

*Waelsh* und *Weinberger*, Arch. exp. Path. u. Pharm. 156, 370 (1930). — *Weimann*, Dysenterie. Hb. d. Geisteskrankh. (Bumke) B. XI. VII. Teil. S. 119. 1930. — *Wirtz*, Inaug. Dissert. Köln. 1928.

(Abgeschlossen am 1. Dezember 1939)



## Acta der Szegeder Universität

Sectio Medicorum, Redigunt J. Baló, D. Miskolczy und St. Rusznyák.

### Tom. VII

*Baló und Korpássy*: Warzen, Papillome und Krebs.

303 Seiten mit 111 Abb. und 27 Tabellen im Text. 1936.

Geb. RM. 20.—

### Tom. VIII, Fasc. 1

*v. Kováts*: Die Lungenerkrankung der Paprikaspalter.

92 Seiten mit 35 Abb. im Text. 1937. Kart. RM. 4.—

### Tom. VIII, Fasc. 2

*Botár-Popják-Bense*: Die Fasern des Nervus vagoaccessorius beim Menschen und bei Säugetierten.

137 Seiten mit 107 Abb. und einer Tafel. 1937. Kart. RM. 6.60

### Tom. VIII, Fasc. 3

*v. Dobszay*: Beiträge zur Physiologie und Klinik der weiblichen Genitalorgane im Kindesalter.

152 Seiten mit 7 Abb. und 12 Tab. 1939. Kart. RM. 7.—

### Tom. IX, Fasc. 1

*v. Szent-Györgyi*: Studies on Biological Oxidation and some of its Catalysts.

92 Seiten mit 12 Abb. im Text. 1937. RM. 5.— Geb. RM. 6.50

### Tom. IX, Fasc. 2, 3

*Schaffer und Miskolczy*: Histopathologie des Neurons.

411 Seiten mit 163 Abb. im Text und auf 2 mehrfarbigen Tafeln. 1938. RM. 20.—

### Tom. X, Fasc. 1

*v. Baló*: Die Erkrankungen der weißen Substanz des Gehirns und des Rückenmarks.

160 Seiten mit 50 Abb. im Text 1940. RM. 10.— Geb. RM. 12.—

**Eggenbergersche Buchhandlung Karl Rényi Budapest.**

**Johann Ambrosius Barth Verlagsbuchhandlung Leipzig.**